



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

Alfa-2-agonistien ja -antagonistien vaikutukset mitraaliläppävikaisella koiralla

Lisensiaatin tutkielma 2024

Helmi Leppänen

Helsingin yliopisto

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto

Farmakologian oppiaine

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen		Osasto – Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä – Författare – Author Helmi Leppänen			
Työn nimi – Arbetes titel – Title Alfa-2-agonistien ja -antagonistien vaikutukset mitraaliläppävikaisella koiralla			
Oppiaine – Läroämne – Subject Farmakologian oppiaine			
Työn laji – Arbetes art – Level Lisensiaatin tutkielma	Aika – Datum – Month and year 12/2024		Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 42
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>(Deks)medetomidiini on sedatiivina käytetty, perifeerisesti ja sentraalisesti vaikuttava alfa-2-agonisti, jolla on haitallisia vaikutuksia sydämen ja verenkiertoelimistön toimintaan. Vatinoksaani on perifeerisesti vaikuttava alfa-2-antagonisti, joka lieventää näitä haittoja. Näitä on aiemmin tutkittu useissa tutkimuksissa niin yhdessä kuin erikseen sekä atipametsolin kanssa. Atipametsoli on periferaalisesti ja sentraalisesti vaikuttava alfa-2-antagonisti.</p> <p>Myksomatoottinen mitraaliläppärappeuma (MMVD) on perinnöllinen sydänvaiva, joka voi edetessään johtaa sydämen vajaatoimintaan ja systeemioireisiin. Läppien rappeutuminen johtaa sydämen toiminnan häiriöihin, kuten veren virtaamiseen väärään suuntaan eli läppävuotoon. MMVD luokitellaan vaiheisiin A, B1, B2, C ja D, joskin vaihe A on vasta alttius sairastua. Sairautta ei voi parantaa, mutta sen etenemistä voidaan hidastaa lääkityksellä.</p> <p>Sydämen ultraäänitutkimus on tällä hetkellä tarkin menetelmä MMVD:n tutkimisessa. Alfa-2-agonistien on todettu vaikuttavan sydämen toimintaan muun muassa suurentamalla sydämen kokoa ja aiheuttamalla läppävuotoa, jolloin niiden käyttöä ei suositella diagnostisten sydäntutkimusten yhteydessä.</p>			

Tähän lisenasiaatin tutkielmaan liittyvässä tutkimuksessa selvitettiin tietyn medetomidiini-vatinoksaani-yhdistelmän turvallisuutta ja käyttökelpoisuutta B1-vaiheen MMVD:tä sairastavilla koirilla. Tätä yhdistelmää kutsutaan tekstissä med+vatiksi (medetomidiini-0,5 mg/ml + vatinoksaani- 10 mg/ml hydrokloridi, Vetcare Ltd, Suomi). B1-vaiheessa koiralla on mitraaliläppävuotoa ja sivuääni, mutta ei sydämen laajentumaa eikä kliinisiä oireita eli sydämen vajaatoimintaa. Yhdistelmää on aiemmin tutkittu vain sydänterveillä koirilla. Tutkimuksen hypotesina oli, että med+vat in avulla voitaisiin vähentää kiinnipitoa sydämen ultraäänitutkimuksen aikana ilman, että se vaikuttaisi haitallisesti ultraäänimuuttujiin.

Tutkimukseen osallistui 12 asiakkaiden omistamaa lemmikkikoira, joilla oli B1-luokan MMVD. Tutkimuksessa koirille tehtiin sydämen ultraäänitutkimus kolmesti. Ensimmäinen tutkimus tehtiin ennen med+vat in antamista, toinen 10 minuuttia ja kolmas 30 minuuttia antamisen jälkeen. Med+vatia annettiin laskimonsisäisesti. Annos sisälsi medetomidiinia 10 µg/kg ja vatinoksaania 200 µg/kg. Koirilta otetuista verinäytteistä tutkittiin myös perusveriarvot (hematologia, seerumin biokemia) ja sydämen vajaatoimintaan liittyvä NT-proBNP. Tutkimuksen aikana seurattiin tiettyjä vitaaliparametrejä.

Tulos oli osittain hypotesin mukainen. Med+vat todettiin tutkimuksessa turvallisesti käyttää MMVD:tä B1-vaiheella sairastavilla koirilla. Sen ei havaittu laajentavan sydämen sisähalkaisijoita, mutta laski sydämen pumppaustehoa ja voimisti osalla koirista läppävuotoa. Näin ollen med+vat käyttö sydämen ultraäänitutkimuksen aikana muuttaa mittaustuloksia.

Avainsanat – Nyckelord – Keywords

heart disease, mitral valve, mitral valve disease, mitral valve disease stage B1, medetomidine, medetomidine hydrochloride, dexmedetomidine, dexmedetomidine hydrochloride, vatinoxan, vatinoxan hydrochloride, alpha-2 agonist, alpha-2 antagonist, sedative, echocardiography

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited

HELDA - Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto

Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s)

Johtaja: Marja Raekallio. Ohjaajat: Juhana Honkavaara ja Elisa Välimäki.

SISÄLLYS

1.	JOHDANTO	1
2.	KIRJALLISUUSKATSAUS	3
2.1	Alfa-2-agonistit	3
2.1.1	Luokittelu ja toimintaperiaate	3
2.1.2	Reseptorien sijainti ja agonistien vaikutukset keskushermostossa ja periferiassa	4
2.1.3	Selektiivisyys	6
2.1.4	(Deks)medetomidiini	6
2.2	Alfa-2-antagonistit	7
2.2.1	Toimintaperiaate	7
2.2.2	Atipametsoli	8
2.2.3	Vatinoksaani	8
2.3	(Deks)medetomidiinin kardiovaskulaariset ja sedatiiviset vaikutukset	9
2.3.1	(Deks)medetomidiinin kardiovaskulaariset vaikutukset	9
2.3.2	(Deks)medetomidiiniin lisätyn vatinoksaanin vaikutus kardiovaskulaarisiin muuttujiin 12	
2.3.3	(Deks)medetomidiinin ja vatinoksaanin sedatiiviset vaikutukset	13
2.4	Mitraaliläppärappeuma	14
2.4.1	Esiintyvyys	14
2.4.2	Terveen mitraaliläpän perusrakenne	14
2.4.3	Sydämen patofysiologiset muutokset MMVD:ssä	15
2.4.4	MMVD:n luokittelu	16
2.4.5	Diagnostiikka	17
2.4.6	Sydämen ultraäänitutkimuksen keskeisimmät muuttujat	19
2.4.7	MMVD ja sydämen vajaatoiminta	21
3.	AINEISTO JA MENETELMÄT	24
3.1	Eläimet	24
3.2	Tutkimuksen kulku	25
3.3	Tilastolliset menetelmät	26
4.	TULOKSET	28
5.	POHDINTA	32
6.	JOHTOPÄÄTÖKSET	36
7.	LÄHDELUETTELO	37

LYHENTEET

Lyhenne	Selite
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ANP	A-tyyppin (engl. atrial) natriureettinen peptidi
BNP	B-tyyppin (engl. brain, vapautuminen silti sydämen kammioista) natriureettinen peptidi
cAMP	syklinen adenosiinimonofosfaatti
CHF	sydämen vajaatoiminta
CI	sydänindeksi: CO pinta-alaan suhteutettuna
CO	sydämen minuuttitilavuus: sydämen yhden kammion supistumiskerralla ulos pumpaama veren määrä
DO ₂	hapen kuljetus kudoksille
EDV	sydämen loppudiasistolinen tilavuus
EF %	ejektiofraktio: kuvaa sydämen supistuvuutta
ESV	sydämen loppusystolinen tilavuus
IM	lihaksensisäisesti
IV	suonensisäisesti
LA/Ao	sydämen vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhde
LADn	sydämen vasemman eteisen normalisoitu läpimitta
LVIDDn	sydämen vasemman kammion normalisoitu läpimitta
MAP	keskiverenpaine
med+vat	tutkimuksessa tutkittu medetomidiini-vatinoksaani-yhdistelmä
M-moodi	yksiulotteinen ultraäänikuva ajan funktiona, kuvaa liikettä (M=motion)
MMVD	(sydämen) myksomatoottinen läppärappeuma
NT-proBNP	B-tyyppin N-terminaalinen propeptidi
RAAS	reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmä
SF	supistusfraktio: väline kammioiden toiminnan arvioimiseen
VHS	Vertebral Heart Size: sydämen koon määrittäminen röntgenkuvasta nikamien avulla
VLAS	Vertebral Left Atrial Size: sydämen vasemman eteisen koon määrittäminen röntgenkuvasta nikamien avulla

1. JOHDANTO

Alfa-2-agonisteihin kuuluvat sedatiivit ovat eläinlääketieteessä paljon käytettyjä lääkkeitä. Ne saavat aikaan syvän, luotettavan sedaation sekä lievittävät myös kipua. Nämä sedatiivit toimivat synergistisesti esimerkiksi opioidien kanssa, joten niitä yhdistellään usein muiden lääkeaineiden kanssa. Alfa-2-agonistien vaikutukset ovat kumottavissa alfa-2-antagonisteilla (Riviere ja Papich 2017).

Alfa-2-agonisteilla on kuitenkin monenlaisia haittavaikutuksia (Riviere ja Papich 2017). Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään erityisesti sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia haittoja (Pypendop ja Verstegen 1998). Alfa-2-agonistit supistavat verisuonia, joka johtaa verenpaineen nousuun. Tämä puolestaan johtaa baroreseptorivälitteisesti reflektoriseen bradykardiaan (Murrell ja Hellebrekers 2005, Riviere ja Papich 2017). Ääreisvastuksen kasvaessa ja sydämen supistuvuuden alentuessa sydämen minuuttitilavuus vähenee alfa-2-agonistien seurauksena (Murrell ja Hellebrekers 2005).

Vatinoksaani on potentti ja selektiivinen perifeeraalinen alfa-2-antagonisti, joka läpäisee veri-aivoesteen heikosti (Clineschmidt ym. 1988). (Deks)medetomidiniin yhdistetyn vatinoksaanin vaikutuksia sydämeen ja verenkiertoelimistöön on tutkittu useissa tutkimuksissa koiralla (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012, Turunen 2019, Turunen 2020). Näissä tutkimuksissa on päätelty, että vaikutukset ovat oikealla annossuhteella suotuisia: vatinoksaanin on esimerkiksi todettu parantavan verenkiertoa ja siten nopeuttavan lääkeaineiden plasmapuhdistumaa (Turunen ym. 2019). Näin myös herääminen sedaatiosta on varmempaa, kun taas ilman vatinoksaania koirat saattoivat heräämisen jälkeen sedatoitua uudestaan (Turunen ym. 2019). Vatinoksaanin on todettu mm. vähentävän sykkeen, sydämen minuuttitilavuuden ja kudoksille kuljetettavan hapen määrän (DO_2) laskua (Honkavaara ym. 2011). Vatinoksaani tunnetaan myös nimillä MK-467 ja L659,066.

Vatinoksaania on ennen tätä tutkimusta tutkittu tietävästi vain tervesydämisillä koirilla. Mitraaliläppävuoto on kuitenkin erityisesti vanhemmilla koirilla hyvin yleinen sairaus (Fox

2012). Välimäen ym. (2024) tekemä tutkimus med+vatin käytöstä mitraaliläppävikaisilla koirilla on osana tässä liseniaatin tutkielmassa.

Liseniaatin tutkielman osana olevaan tutkimukseen osallistui läppävuodoltaan lieväasteisia koiria (luokka B1), joten kirjallisuuskatsauksessa käsitellään myös mitraaliläppävuodon eri asteita ja diagnostiikkaa. Tutkimuksessa olennaisena osana oli sydämen ultraäänitutkimus. Merkittävimmät ultraäänellä mitattavat muuttujat olivat vasemman kammion loppudiasolinen ja -systolinen tilavuus (EDV ja ESV), supistuvuus/ejektiofraktio (EF), vasemman kammion normalisoitu läpimitta (LVIDDn), vasemman eteisen normalisoitu läpimitta (LADn) sekä vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhde (LA/Ao).

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia yhdessä suonensisäisesti annosteltujen medetomidiinin ja vatinoksaanin kardiovaskulaarisia ja sedatiivisia vaikutuksia koirilla, joilla on B1-asteen mitraaliläppävuoto. Tutkimuksen hypoteesi oli, että käytetyllä medetomidiini-vatinoksaani-yhdistelmällä saadaan aikaan kliinisesti sopiva sedaation taso ilman ei-toivottuja kardiovaskulaarisia vaikutuksia ja muutoksia sydämen ultraäänitutkimuksessa.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

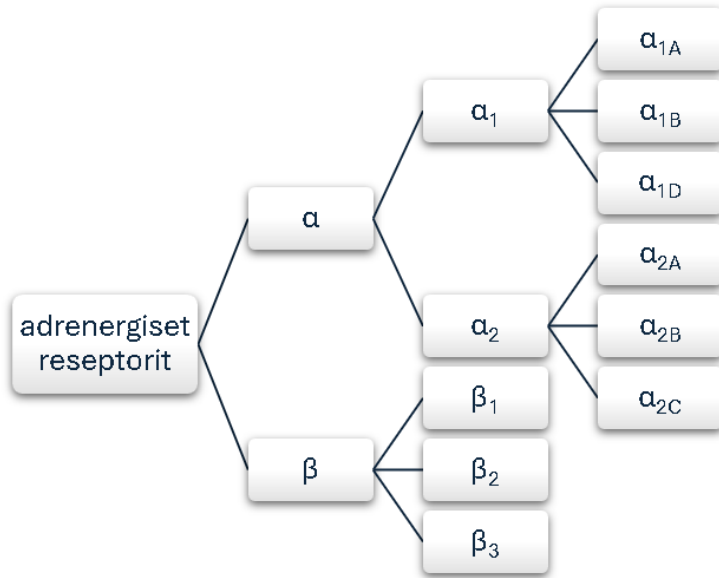
2.1 Alfa-2-agonistit

2.1.1 Luokittelu ja toimintaperiaate

Alfa-2-agonistien vaikutukset välittyvät adrenergisten reseptorien kautta. Alfa-2-adrenergisiä reseptoreita esiintyy useissa soluissa ja kudoksissa, sentraalisesti keskushermostossa ja perifeerisesti ympäri elimistöä (Riviere ja Papich 2017).

Alfa-2-agonistit voivat saada aikaan monenlaisia fysiologisia vasteita. Reseptoreita ja niiden alatyyppejä sekä G-proteiineja ja toisilähetinjärjestelmiä on suuri määrä (Riviere ja Papich 2017). Vasteisiin vaikuttavat muun muassa adrenergisten reseptoreiden jakaantuminen kudoksessa, reseptorien määrä kussakin kohdassa, sympaattisen ja parasympaattisen hermoston vuorovaikutus kohdepaikassa, tietyt patofysiologiset tilat ja sairaudet, sympaattisen hermoston tausta-aktiivisuus sekä endogeenisten katekoliamiinien ja/tai lääkkeiden pitoisuudet. Pitkäaikainen altistus tietylle adrenergiselle agonistille vähentää reagoitiherkkyttä, jolloin kudoksen fysiologiset vasteet voivat heiketä (Riviere ja Papich 2017).

Adrenergiset reseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita (Ambrosio 2011), jotka jaotellaan kuvan 1 mukaisesti. Vaikka on osoitettu, että eri alatyypit saavat aikaan erilaisia fysiologisia vasteita, nykyään käytettävissä olevat injisoitavat sedatiivit eivät ole alatyypispesifisiä (Riviere ja Papich 2017).



Kuva 1. Adrenergisten reseptoreiden jako.

Kun alfa-2-adrenerginen reseptori aktivoituu, se liittyy yhteen G-säätelyproteiinin kanssa. Tämän seurauksena adenylyylisyklaasiaktiivisuus joko vähenee tai lisääntyy, mikä seurauksena solun sisäiset cAMP-tasot muuttuvat. Tiedetään, että tämän lisäksi alfa-2-reseptoreiden toimintaan liittyy myös muita reittejä, jotka ovat erillään adenylyylisyklaasiaktiivisuuden inhibitiosta (Riviere ja Papich 2017). Monet periferiassa tapahtuvat vasteet alfa-2-adrenoseptoriin liittyvälle agonistille ovat eksitatorisia, kun taas sentraaliset vasteet ovat tyypillisesti inhibitorisia (Ahlquist 1948).

2.1.2 Reseptorien sijainti ja agonistien vaikutukset keskushermostossa ja periferiassa

Keskushermosto

Sentraalisesti alfa-2-adrenergiset reseptorit sijaitsevat presynaptisesti sympaattisten, postganglionaaristen hermojen päissä. Sedatiiviset vaikutukset syntyvät pääosin aivosillassa, kun alfa-2-agonistit sitoutuvat alfa-2-reseptoreihin (Scheinin ja Schwinn 1992). Tämä vähentää noradrenaliinin vapautumista synapsirakoon (Cormack 2005). Noradrenaliini on sympaattisen hermoston pääasiallinen stimuloiva välittäjäaine. Täten sen väheneminen

heikentää aktiopotentiaalin siirtymistä hermosolusta toiseen, josta seuraa sedatoituminen (Riviere ja Papich 2017).

Periferia

Suuri osa alfa-2-agonistien perifeerisistä vaikutuksista on eksitatorisia. Merkittävimmät inhibitoriset vaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan sekä haimaan (Ahlquist 1948, Fagerholm ym. 2011, Riviere ja Papich 2017).

Perifeerisesti alfa-2-adrenergisiä reseptoreita löytyy esim. adrenergisten ja kolinergisten hermojen terminaaleista, vilkkuluomesta, kohdusta, suolistosta, virtsateistä, iiriksen kokoa säätelevästä lihaksesta sekä verisuonten seinämien sileistä lihaksista (Ahlquist 1948, Riviere ja Papich 2017).

Alfa-2-agonistien aiheuttamat muutokset endokriinisessa toiminnassa liittyvät stressihormonien tasojen laskuun kirurgisissa toimenpiteissä, seerumin glukoositasojen nousuun ja diureesiin (Angel ja Langer 1988, Benson ym. 2000). Seerumin glukoositasot nousevat, koska haiman beeta-soluissa insuliinin vapautuminen estyy ja maksa lisää glukoosin tuottamista (Brockman 1981, Angel ja Langer 1988, Fagerholm ym. 2011). Sinclairin (2003) katsausartikkelin mukaan IV-annosteltu medetomidiini vähentää koirilla insuliinitasoa merkittävästi. Muutoksia plasman glukoosikonsentraatioissa ei kuitenkaan havaittu. Ksylatsiinin on havaittu aiheuttavan hyperglykemiaa. Todennäköisesti ero liittyy siihen, että medetomidiinilla on korkeampi affiniteetti alfa-2-adrenoseptoreille kuin ksylatsiinilla (Sinclair 2003). Alfa-2-agonistien käyttöä ei kuitenkaan suositella koirilla, jotka sairastavat diabetes mellitusta (Sinclair 2003).

Kuitenkin deksmedetomidiinin aiheuttamia muutoksia glukoositasoissa on myöhemmissä tutkimuksissa havaittu. Restitutti ym. (2012) tutkivat IV-annostellun deksmedetomidiinin ja yhtäaikaaisesti IV-annostellun deksmedetomidiinin ja vatinoksaanin vaikutuksia plasman glukoosi-, insuliini-, laktaatti- ja kortisolitasoihin ja vapaiden rasvahappojen tasoihin (NEFA). Deksmetomidiini yksin nosti plasman glukoosipitoisuutta, laski insuliinipitoisuutta, laski NEFA:n pitoisuutta sekä nosti laktaattipitoisuutta. Tutkimuksessa selvisi, että vatinoksaanin lisääminen deksmedetomidiinin ehkäisi suurimmat muutokset glukoosissa, insuliinissa,

NEFA:ssa ja laktaatissa. Kortisolitasoihin ei kummallakaan tutkitulla lääkeaineella ollut vaikutusta.

Burton ym. (1998) selvittivät, että medetomidiini (10 ja 20 µg/kg IV) aiheuttaa koirilla diureesia neljän tunnin ajan annostelusta. Täten on harkittava sen antoa kuivuneille ja hypovoleemisille koirille ja virtsatietukoksen tapauksessa sen käyttöä tulee välttää kokonaan.

Alfa-2-agonistit vaikuttavat suoliston toimintaan. Ne hidastavat maha-suolikanavan liikkeitä, pidentävät ruokamassan kulkeutumista suoliston läpi ja inhiboivat paksusuolen liikkeitä (Riviere ja Papich 2017). Alfa-2-agonistit stimuloivat myös oksennuskeskusta, mutta oksentaminen on koirilla paljon harvinaisempaa kuin kissoilla (Colby 1981, Sinclair ym. 2003). Alfa-2-agonistit saavat aikaan puutteita lämmönsäätelyssä. Ne johtuvat alfa-2-agonistien lamaavasta vaikutuksesta keskushermostoon sekä lihasaktiivisuuden ja vasomotorisen säätelyn vähenemisestä (Pypendop ja Verstegen 1998, Riviere ja Papich 2017).

2.1.3 Selektiivisyys

Alfa-adrenergisillä agonisteilla on taipumus sitoutua ensisijaisesti joko alfa-1- tai alfa-2-reseptoriin. Se vaikuttaa syntyvään fysiologiseen vasteeseen. Tämä selektiivisyys ei kuitenkaan ole yleensä aivan ehdotonta: etenkin korkeammilla konsentraatioilla agonistit saattavat vaikuttaa myös muihin adrenergisiin reseptoreihin (Riviere ja Papich 2017).

2.1.4 (Deks)medetomidiini

Sekä medetomidiinia että deksmedetomidiinia käytetään yleisesti eläinten sedaatioon ja anestesian esilääkkeeksi. Levo- ja deksmedetomidiini ovat toistensa peilikuvaisomeerejä, ja niillä on erilaiset biologiset aktiivisuudet. Medetomidiini koostuu edellä mainittujen isomeerien raseemisesta seoksesta. Tässä seoksessa aktiivinen komponentti on deksmedetomidiini (Riviere ja Papich 2017). Kuusela ym. (2000) vertailivat keskenään deks- ja levomedetomidiinia sekä medetomidiinia koiralla. Ensimmäisen tunnin aikana deksmedetomidiinin ja medetomidiinin välillä ei havaittu eroja sedaation tasossa eikä

vaikutuksissa sydämeen ja hengityselimistöön. Sen sijaan kipua lievittävä vaikutus jatkui pidempään deksmedetomidinilla kuin vastaavalla annoksella medetomidiniä.

Levomedetomidinilla ei havaittu kardiovaskulaarisia vaikutuksia eikä se myöskään saanut aikaan havaittavaa sedaatiota eikä kivunlievitystä. Toisessa tutkimuksessa suurella annoksella ennakoon annettu levomedetomidini aiheutti bradykardiaa ja vähensi deksmedetomidinin sedatiivista ja kipua lievittävää vaikutusta (Kuusela ym. 2001).

Deksmedetomidinilla saattaa olla siis suotuisia vaikutuksia sydämeen ja verenkiertojärjestelmään verrattuna medetomidiniin, mutta havainnon kliininen merkitys jäi kuitenkin tässä tutkimuksessa toistaiseksi avoimeksi.

Deksmedetomidinin (ja siten myös medetomidinin) alfa-2–alfa-1 –suhde on 1620 (Riviere ja Papich 2017). Niillä on moniin muihin alfa-adrenergisiin lääkeaineisiin (esim. ksylatsiini, romifidiini) verrattuna korkeampi affiniteetti alfa-2- kuin alfa-1-reseptoreille.

2.2 Alfa-2-antagonistit

2.2.1 Toimintaperiaate

Alfa-2-antagonisteja käytetään eläinlääketieteessä pääasiallisesti kumoamaan alfa-2-agonistien vaikutuksia (Riviere ja Papich 2017). Alfa-2-antagonistit kilpailevat alfa-2-agonistien kanssa alfa-2-reseptoriin sitoutumisessa ja estävät siten reseptorin aktivoitumista. Keskushermostossa noradrenaliinin pitoisuus sympaattisten hermoratojen synapsiraoissa lisääntyy, jonka seurauksena sedaatio, anksiolyyysi ja kivunlievitys kumoutuvat tai heikkenevät. Myös perifeeriset vasteet, mm. alfa-2-agonistin aikaansaamat kardiovaskulaariset muutokset, pyrkivät palautumaan kohti lähtötasoa (Riviere ja Papich 2017). Käyttöön ja kardiovaskulaariseen järjestelmään liittyvät vaikutukset riippuvat kuitenkin eläinlajista, lääkkeestä, annoksesta ja annostelureitistä (Carroll ym. 2005, Hubbell ja Muir 2006).

2.2.2 Atipametsoli

Atipametsoli on erittäin spesifi alfa-2-antagonisti, joka sitoutuu sekä perifeeraalisesti että sentraalisesti sijaitseviin alfa-2-reseptoreihin. Atipametsolin alfa-2:alfa-1-selektiivisyys on 8526 (Virtanen 1989).

Vähä-Vahe (1990) tutki atipametsolin tehokkuutta medetomidiinin antagonistina koirilla IM. Keskimääräinen heräämisaika oli 3–5 minuuttia, ja koirat kävelivät keskimäärin 6–10 minuuttia atipametsolin antamisesta. Syke nousi annosriippuvaisella tavalla atipametsolin annostelun jälkeen. Muutamilla yksittäisillä koirilla tapahtui sedaation uusiutumista. Atipametsoli todettiin erittäin tehokkaaksi medetomidiinin aikaansaaman sedaation ja bradykardian kumoamiseen, kun sitä annosteltiin medetomidiiniin nähden nelin – kuusikertaisesti.

Turunen ym. (2019) havaitsivat, että atipametsoli (IM) ei kuitenkaan täysin kumonnut medetomidiinin aiheuttamia vaikutuksia koirien sydämeen ja verenkiertoelimistöön. Tämä havaittiin sekä koirilla, jotka saivat pelkkää medetomidiinia, että koirilla, jotka saivat medetomidiinin lisäksi vatinoksaania. Kardiovaskulaariset toiminnot olivat paremmat myös vatinoksaania saaneilla koirilla. Pelkkää medetomidiinia saaneilla koirilla oli taipumus sedatoitua uudestaan 30 minuutin kuluttua atipametsolin annostelusta, koska atipametsolilla on medetomidiinia lyhyempi vaikutusaika. Uudelleen sedatoitumista ei tapahtunut myös vatinoksaania saaneilla (Turunen ym. 2019).

2.2.3 Vatinoksaani

Vatinoksaani on veri-aivoesteen heikosti läpäisevä, potenti ja selektiivinen alfa-2-adrenoseptori-antagonisti, jonka vaikutukset rajoittuvat perifeerisiin kudoksiin (Clineschmidt ym. 1988, Honkavaara ym. 2011). Tässä on oleellinen ero atipametsoliin, joka vaikuttaa niin perifeerisesti kuin sentraalisestikin. Vatinoksaanin alfa-2:alfa-1-selektiivisyys on noin 105 (Clineschmidt ym. 1988).

Yhdessä deksmedetomidiniin kanssa annosteltuna vatinoksaani vähentää deksmedetomidiniin aiheuttamia systeemisiä hemodynaamisia vaikutuksia (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012, Turunen ym. 2019).

2.3 (Deks)medetomidiniin kardiovaskulaariset ja sedatiiviset vaikutukset

2.3.1 (Deks)medetomidiniin kardiovaskulaariset vaikutukset

Alfa-2-adrenergisten agonistien vaikutus sydämeen ja verenkiertoelimistöön on verenpaineen osalta kaksivaiheinen. Ensimmäisessä vaiheessa verenpaine nousee ja toisessa laskee (Murrell ja Hellebrekers 2005, Pypendop ja Verstegen 1998).

Ensin useimpien potilaiden verenpaine nousee ja ne ovat bradykardisia. Perifeerisesti verisuonen endoteelissä olevat postsynaptiset alfa-1- ja alfa-2-reseptorit aktivoituvat, josta seuraa voimakas vasokonstriktio. Tästä seuraa verenpaineen nousu, joka aiheuttaa reflektorisen bradykardian. Samalla sympaattinen aktiivisuus kuitenkin vähenee sentraalisesti, kun noradrenaliinin erittyminen synapsirakoihin estyy tai vähenee. Tästä seuraa suhteellisesti parasympaattisen tonuksen vahvistuminen. Se aiheuttaisi periferaalista vasodilataatiota, mutta verisuonet eivät kuitenkaan laajene, johtuen aiemmin mainitusta vasokonstriktiosta. Parasympaattisen tonuksen vahvistumisella on myös sydämeen negatiivista inotrooppista, kronotrooppista ja dromotrooppista vaikutusta. Korkeasta vagaalisesta tonuksesta ja negatiivisesta dromotropiasta seuraa ensimmäisen ja toisen asteen johtokatkoksia (Riviere ja Papich 2017).

Murrell ja Hellebrekers (2005) käsittelevät katsausartikkelissaan mahdollisia syitä (deks)medetomidiniin aiheuttamalle sydämen minuuttitulavuuden laskulle.

Minuuttitulavuuteen vaikuttavat syke ja iskutilavuus, joiden vähenemiselle on alfa-2-agonistien seurauksena esitetty kolme mahdollista selitystä. Ensimmäinen on suora sydänlihaksen supistumisen heikentyminen, toinen ääreisvastuksen eli jälkikuorman (afterload) kasvusta johtuva virtausvastuksen suureneminen ja kolmas sepelisuonten vasokonstriktiosta johtuva sydänlihaksen hypoksia ja toimintahäiriö.

Deksmedetomidinilla ole Murrellin ja Hellebrekersin (2005) mukaan suoria sydänlihaksen toimintaa heikentäviä vaikutuksia. Pypendopin ja Verstegenin (1998) mukaan medetomidini aiheuttaa kuitenkin lihasaktiivisuuden laskua.

Sydämen minuuttitulavuuden on oletettu vähenevän ääreisvastuksen kasvun vuoksi, perustuen Frank-Starlingin käyrään. Lisääntynyt ääreisvastus verisuonissa ei kuitenkaan yksin selitä minuuttitulavuuden laskua deksmedetomidinia saaneilla koirilla, koska minuuttitulavuuden on todettu useissa tutkimuksissa pysyvän samana ääreisvastuksen lisääntymisestä huolimatta (Murrell ja Hellebrekers 2005).

Alfa-2-agonistien vaikutusta sepelsuoniin ja sitä kautta sydämeen on tutkittu useissa tutkimuksissa (Murrell ja Hellebrekers 2005). Murrell ja Hellebrekers (2005) toteavat kuitenkin, että on vaikeaa yhdistää deksmedetomidinista johtuvaa sepelsuonten vasokonstriktiota sydänlihaksen hypoksiaan ja vähentyneeseen minuuttitulavuuteen. Vaikka ääreisvastus ja sitä kautta sydänlihaksen tekemä työ ovat kasvaneet, alfa-2-agonistit vaikuttavat vähentävän sydänlihaksen hapentarvetta. Sepelsuonten supistumista tapahtuu deksmedetomidinilla rauhoitetuilla koirilla. Jotkin tutkimukset viittaavat silti siihen, että tämä supistuminen ei olisi yhteydessä sydänlihaksen hypoksiaan, ainakaan koirilla, joilla kardiovaskulaarinen toiminta on normaalia (Murrell ja Hellebrekers 2005).

Pypendop ja Verstegen (1998) pitivät minuuttitulavuuden laskua pääasiassa bradykardian aiheuttamana. He havaitsivat IV-annostellun medetomidinin aiheuttavan bradykardiaa ja sen suuruuden olevan annosriippuvainen 5 µg/kg (IV) asti. Tämän jälkeen annoksen nosto ei hidastanut sykettä vaan pidensi bradykardian kestoa.

Korkean verenpaineen vaihetta seuraa verenpaineen lasku. Murrellin ja Hellebrekersin (2005) mukaan alfa-2-agonistit eivät kuitenkaan aiheuta hypotensiota, vaikka perifeeraalisesti sijaitsevien adrenoseptoreiden aktivoinnin vähentyessä ääreisvastus vähenee. Heidän mukaansa vasokonstriktion vähenemisestä aiheutuvaa hypotensiota esiintyy kyllä ihmisillä, mutta koirilla alfa-2-agonisteja ei ole kliinisissä tutkimuksissa yhdistetty hypotensioon. Täten on päätelty, että koirat olisivat ihmisiä herkempiä alfa-2-agonistien vasokonstriktiivisille vaikutuksille (tai ihmiset herkempiä alfa-2-agonistien sentraalisille vaikutuksille). Pypendop ja Verstegen (1998) havaitsivat kyllä medetomidinilla kaksivaiheisen vaikutuksen

verenpaineeseen 5, 10 ja 20 µg/kg IV-annoksilla, joskaan keskiverenpaine (MAP) ei laskenut alle 80 missään vaiheessa. Verenpaineen toisen vaiheen laskusta huolimatta alfa-2-agonistit eivät siis aiheuta koirilla hypotensiota. Verenpaineen laskusta huolimatta matalana pysyvä syke johtuu todennäköisesti noradrenaliinin määrän vähydestä (Murrell ja Hellebrekers 2005). Tutkimuksessa pienemmilläkin (1 ja 2 µg/kg IV) annoksilla tapahtui sedaatiota. Tästä pääteltiin, että pienemmillä annoksilla vaikutus on ensisijainen keskushermostossa ja suurempi annos vaikuttaa enemmän periferisiin alfa-2-reseptoreihin. Pienemmätkin annokset vaikuttavat hemodynaamiikkaan, mutta vähäisemmässä määrin (Pypendop ja Verstegen 1998).

(Deks)medetomidiinin vaikutuksia sydämen diagnostiikkaan

Deksmedetomidiinin on todettu aiheuttavan rauhoitetulle potilaalle läppävuotoja (Kellihan ym. 2015, Wang ym. 2016) sekä suurentavan sydämen kokoa (Wang ym. 2016). Wangin ym. (2016) tutkimuksessa, jossa koirille annettiin deksmedetomidiinia noin 10 µg/kg IV, kaikilla koirilla havaittiin sekä mitraaliläppä- että pulmonaaliläppävuotoa, ja suurimmalla osalla koirista myös trikuspidali- ja/tai aorttaläppävuotoa. Röntgenkuvissa havaittiin myös sydämen koon suureneminen. Tutkimustulokset osoittavat, että mikäli koira rauhoitetaan deksmedetomidiinilla sydämen ultraäänitutkimusta varten, voidaan päätellä virheellisesti koiralla olevan sydämen systolinen toimintahäiriö (Kellihan ym. 2015). Myös pienemmällä deksmedetomidiinin annoksella (5 µg/kg IM) havaittiin merkitseviä vaikutuksia sydämeen ja verenkiertojärjestelmään sekä sydämen ultraäänitutkimukseen lähtötasoon verrattuna (Kellihan ym. 2015).

Alfa-2-agonistien vaikutuksia sydämen ultraäänitutkimukseen on tutkittu myös romifidiinilla (Sinclair ym. 2003). Myös tässä tutkimuksessa sydämen systolisesta toiminnasta kertovat indeksit sekä syke laskivat annosriippuvaisella tavalla. Todettiin myös, että glykopyrrolaatin rutiinikäyttö romifidiini-rauhoituksessa bradykardian lieventämiseksi ei ole suositeltavaa. Romifidiinin kanssa annettu glykopyrrolaatti aiheuttaa potentiaalisesti sydänlihaksen työmäärän lisääntymistä ja vasemman kammion toimintojen heikkenemistä. Täten on päätelty, että bradykardian hoito antimuskariinein on haitallista sydänlihaksen toiminnalle (Sinclair ym. 2003).

2.3.2 (Deks)medetomidiiniin lisätyn vatinoksaanin vaikutus kardiovaskulaarisiin muuttujiin

(Deks)medetomidiiniin lisätyn vatinoksaanin on havaittu useassa tutkimuksessa vähentävän (deks)medetomidiinin haittavaikutuksia sydämelle ja verenkiertoelimistölle (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012, Turunen ym. 2019).

Enouri ym. (2008) tutkivat hemodynaamisia muutoksia, kun annettiin vatinoksaania (0,2 mg/kg IV) tai vatinoksaani-glykopyrrolaattia (vatinoksaani 0,2 mg/kg IV ja glykopyrrolaatti 5µg/kg IV) 10 minuuttia ennen medetomidiinin (10 µg/kg IV) antoa. Todettiin, että vatinoksaanin antaminen vähensi medetomidiinin kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Glykopyrrolaatin yhtäaikaisella antamisella vatinoksaanin kanssa ei havaittu olevan etuja. Honkavaara ym. (2011) saivat samankaltaisia tuloksia tutkiessaan vatinoksaanin ja deksmedetomidiinin samanaikaista laskimonsisäistä annostelua.

Myös Rolfe ym. (2012) havaitsivat vatinoksaanin vähentävän medetomidiinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia sekä lihaksen- että suonensisäisesti annettuna. Sekä medetomidiinia että vatinoksaania saaneilla koirilla oli vain medetomidiinia saaneisiin koiriin verrattuna merkitsevästi korkeampi syke, sydänindeksi (CI) ja hapen osapaine sekoittuneessa laskimoveressä.

Honkavaara ym. (2011) selvittivät, että vatinoksaanin (500 µg/kg IV) ja deksmedetomidiinin (10 µg/kg IV) annossuhde 50:1 aiheutti vähiten muutoksia kardiovaskulaarisessa toiminnassa. Tätä pienemmällä annossuhteella syke, CI ja hapen kuljetus kudoksille (DO₂) laskivat merkitsevästi lähtötasosta, joten niissä ei ollut riittävästi vatinoksaania kumoamaan deksmedetomidiinin vaikutuksia. Tätä suuremmalla vatinoksaanin määrällä MAP:n huippuarvo laski merkitsevästi, johtuen mahdollisesti vatinoksaanin verisuonia laajentavasta vaikutuksesta (Honkavaara ym. 2011).

Vatinoksaani ei kuitenkaan ehkäise kokonaan medetomidiinin ensimmäisiä vaikutuksia sydämeen ja verenkiertoelimistöön. Turunen ym. (2019) selvittivät, että suonensisäisesti vatinoksaania (400 µg/kg IM) medetomidiinin (20 µg/kg IM) lisäksi saaneella ryhmällä

esiintyi ääreisvastuksen lisääntymistä sekä sykkeen ja CI:n laskua, vaikkakin vähemmässä määrin kuin vain medetomidiinia (20 µg/kg IM) saaneilla. Samassa tutkimuksessa tutkittiin näitä myös atipametsolin kanssa (annos valmisteyhteenvedon mukaisesti viisinkertainen medetomidiinin annokseen nähden IM). Atipametsolin antaminen aiheutti hetkellistä verenpaineen laskua molemmissa ryhmissä. Vatinoksaania saaneella ryhmällä MAP oli ensimmäiset 15 minuuttia huomattavasti alhaisempi kuin pelkkää medetomidiinia saaneilla, mutta hypotensiota (MAP alle 60 mmHg) ei havaittu. Atipametsolin ja vatinoksaanin verenkierrölliset yhteisvaikutukset todettiin suotuisiksi. Kardiovaskulaarinen toiminta havaittiin paremmaksi ryhmällä, joka sai myös vatinoksaania, kuin pelkkää medetomidiinia saaneilla (Turunen ym. 2019).

2.3.3 (Deks)medetomidiinin ja vatinoksaanin sedatiiviset vaikutukset

Medetomidiini saa aikaan sedaation, jonka syvyys ja kesto ovat annosriippuvaisia (Vainio 1989). Vatinoksaani ei aiheuta kliinisesti merkityksellisiä muutoksia sedaation syvyyteen yhdessä medetomidiinin kanssa annettuna (Rolfe ym. 2012, Turunen ym. 2019). Tämä on havaittu sekä lihaksen- että suonensisäisesti annettuna (Rolfe ym. 2012).

Turunen ym. (2019) tutkivat pelkällä medetomidiinilla sekä medetomidiinilla ja vatinoksaanilla rauhoitettujen koirien sedaation kumoamista atipametsolilla. Sedaatiosta palautuminen ryhmällä, joka sai medetomidiiniin lisäksi myös vatinoksaania, oli täydellisempää ja nopeampaa kuin verrokkiryhmällä, joka sai vain medetomidiinia. Pelkkää medetomidiinia saaneet koirat alkoivat sedatoitua uudestaan puolen tunnin kuluttua atipametsolin antamisesta. Vatinoksaania saaneet eivät sedatoituneet uudestaan. Vatinoksaanin pääteltiin lisäävän medetomidiinin plasmapuhdistumaa merkitsevästi. Verinäytteissä havaittiin medetomidiinin konsentraatioiden olevan veressä korkeammat atipametsolin antamisen jälkeen vain medetomidiinia saaneella ryhmällä verrattuna ryhmään, joka sai sekä medetomidiinia että vatinoksaania (Turunen ym. 2019).

Vatinoksaania on tutkittu ketamiinianestesian esilääkkeenä yhdessä butorfanolin ja medetomidiinin kanssa. Vatinoksaani annettiin IM yhdessä samasta ruiskusta butorfanolin ja

medetomidiniin kanssa, ja tästä 20 minuutin kuluttua annettiin IV ketamiinia. Tässä tutkimuksessa vatinoksaanin havaittiin lyhentävän anestesian kestoa (Turunen ym. 2020).

2.4 Mitraaliläppärappeuma

2.4.1 Esiintyvyys

Myksomatoottinen läppärappeuma (MMVD) on yleinen koirilla, ja suurin osa koirista kehittää ikääntyessään jonkin asteisen mitraaliläppäsairauden. MMVD:n esiintyvyys ja eteneminen liitetään vahvasti ikään, rotuun ja sukupuoleen. Sitä esiintyy erityisen paljon pienempien rotujen iäkkäämmillä koirilla (Fox 2012). Nuoremmalla iällä saattavat sairastua erityisesti Cavalier Kingcharlesinspanielit ja bullterrierit (Häggström ym. 1992, Beardow ja Buchanan 1993, Swenson ym. 1996, Pedersen ym. 1999, O'Leary ja Wilkie 2009). Cavalier Kingcharlesinspanieleilla ja mäyräkoirilla on osoitettu taudin olevan perinnöllinen ja sen uskotaan periytyvän monigeenisesti (Swenson ym. 1996, Olsen ym. 1999).

2.4.2 Terveen mitraaliläpän perusrakenne

Mitraaliläpän toiminta vaatii monimutkaista vuorovaikutusta toiminnalliseen kokonaisuuteen vaikuttavien rakenteiden välillä (Fox 2012). Tämän toiminnallisen kokonaisuuden muodostavat posteriorinen vasemman eteisen seinä, mitraalirengas (annulus), mitraaliläpät, jänteet (chordae tendineae), jotka yhdistävät läpät papillaarilihaksiin ja vasemman kammion papillaarilihakset, jotka liittyvät vasemman kammion seinään. Jokainen osa toimii niin itsenäisesti kuin synergistisesti (Fox 2012).

Mitraaliläppiä on kaksi: anteriorinen (septaalinen eli sydämen väliseinän puoleinen) sekä posteriorinen (parietaalinen eli sydämen ulkoseinän puoleinen). Mitraalirengas on kohdassa, jossa läpät kiinnittyvät sydämen seiniin. Se on fibroottinen rengas, joka on epäyhtenäinen ja toisista kohtaa paksumpi kuin toisista. Sen ajatellaan olevan osa sydämen fibroottista tukirankaa (Fox 2012).

2.4.3 Sydämen patofysiologiset muutokset MMVD:ssä

Makroskooppiset muutokset

Patologiset muutokset mitraaliläppärakenteissa muuttavat läppien liikettä hillitsevää mekanismia, vaikuttavat haitallisesti nestedynamiikkaan ja edistävät läppien vajaatoimintaa (Fox 2012). Normaalisti läpät ovat ohuet ja läpikuultavat. Myksomatoottinen rappeutuminen muuttaa ne läpinäkymättömiksi ja paksuuntuminen alkaa distaalisesta kolmanneksesta. Erityisesti lievillä ja kohtalaisilla sairausasteilla läppien muutokset vaihtelevat huomattavasti. Sairauden edetessä läpät muuttuvat diffuusisti paksuiksi, niihin muodostuu noduloita ja niiden muoto muuttuu normaalista poikkeavaksi. Sen lisäksi läppien liikerata ulottuu liian pitkälle eteisen puolelle. Krooninen tilavuusylikuormitus saattaa aiheuttaa mitraalirenkaan laajenemisen, mikä haittaa läppien normaalia toimintaa (Fox 2012).

Rappeuttavia muutoksia tapahtuu myös chordae tendineae -jännteissä. Niiden uudelleen muotoutuminen, esimerkiksi osin paksuuntuminen tai repeäminen, vaikuttaa läppien toimintaan (Fox 2012).

Histopatologiset muutokset

Fox (2012) kertoo artikkelissaan MMVD:n histopatologiasta seuraavasti:

Läppiin ja chordae tendineae -jänteisiin kohdistuu veto- ja puristuskuormitusta.

Uudelleenmuotoutumiseen on liitetty tiettyjä histopatologisia ominaispiirteitä. Kuten makroskooppisetkin muutokset, histopatologiset muutokset alkavat läpän distaalisesta kolmanneksesta ja esiintyvyys ja vakavuus lisääntyvät iän myötä. Lämpissä tapahtuu spongiosa-kerroksen (sisemmän kerroksen) etenevää laajenemista ja fibrosa-kerroksen (ulomman kerroksen) rakenteen häiriintymistä. Spongiosa-kerros paksuuntuu, kun extrasellulaarisen matriksin, joka sisältää glykosaminoglykaaneja ja proteoglykaaneja, määrä lisääntyy. Sen lisäksi kerroksen paksuuntumista aiheuttaa edematoottisen perusaineen lisääntyminen. Fibrosa-kerroksessa kerrostuneen kollageenin normaali järjestys häiriintyy ja heikentyy. Edenneessä sairaudessa on vaikea erottaa kerroksia selvästi toisistaan. Näiden lisäksi läppien interstitiaalisoluissa tapahtuu morfologisia muutoksia (Fox 2012).

Edellä mainitut makros- ja mikroskooppiset muutokset johtavat mitraaliläppärakenteiden epämuodostumiseen, biomekaaniseen toimintahäiriöön sekä läpän vajaatoimintaan. Mitraaliläppävuoto on myksomatoottisen läppäsairauden yleisin ilmenemismuoto. Tilan edetessä siihen liittyvä tilavuuslikuorma saa aikaan etenevästi lisääntyvää läppävuotoa, vasemman eteisen ja kammion uudelleen muotoutumista, eteisen repeämiä, chordae tendineae -jätteiden repeämiä ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (Fox 2012).

2.4.4 MMVD:n luokittelu

American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) asiantuntijajaneeli luokittelee MMVD:n vaiheisiin A, B1, B2, C ja D (Keene ym. 2019). Vaiheet ovat lyhyesti kuvattuna seuraavanlaiset:

A-vaiheessa koiralla on kohonnut riski, esimerkiksi rotualttius, MMVD:n kehittymiseen. Sillä ei kuitenkaan ole mitään kliinisiä oireita, esimerkiksi sivuääntä kuultavissa.

B-vaihe jaetaan kahteen ryhmään, B1 ja B2. Molemmissa ryhmissä koirilla on rakenteellinen sydänsairaus, mutta ei kliinisiä oireita. Rakenteellinen sydänsairaus tarkoittaa esimerkiksi sivuäänien kuulumista ja mitraaliläppien paksuuntumista. B1-vaiheessa koiran sydämessä ei vielä todeta sydämen laajentumaa (Keene ym. 2019). B2-vaiheessa todetaan sekä vasemman eteisen että kammion laajentuma, mutta sillä ei ole vielä sydämen vajaatoiminnan oireita (Boswood ym. 2016). Tästä seuraa ero lääkityksen tarpeessa: B1-vaiheessa koiria ei suositella lääkittävän, toisin kuin B2-vaiheessa (Keene ym. 2019).

C-vaiheessa olevalla sydänsairaalla koiralla on tai on ollut sydänsairauteensa liittyviä kliinisiä oireita eli sydämen vajaatoimintaa. C-vaiheessa koira voi olla akuutisti sairas ja vaatia sairaalahoitoa, tai sitä voidaan hoitaa kiireettömänä poliklinikkapotilaana tilanteen salliessa. Käytettävän lääkityksen tarve näissä eri tapauksissa on erilainen, vaikka aste olisikin sama (Keene ym. 2019).

D-vaiheessa koiralla on loppuvaiheen MMVD. Koiran sydämen vajaatoiminnan aiheuttamia kliinisiä oireita on vaikea saada hallintaan normaalin protokollan mukaisilla hoidoilla. Nämä

potilaat tarvitsevat erityistä hoitoa, kunnes jossain vaiheessa mikään lääkkeellinen hoito ei auta. Kuten C-vaiheessa, myös D-vaiheen potilaat on jaoteltu akuutteihin sairaalahoitoa tarvitseviin sekä kiireettömiin poliklinikapotilaisiin (Keene ym. 2019).

2.4.5 Diagnostiikka

Keene ym. (2019) ovat tehneet jokaiselle vaiheelle suositukset diagnosointiin ja hoitoon. Koiran ikä, progressiivinen sydämen vasemman puolen koon suureneminen, kasvanut transmitraalinen E-aallon veren virtausnopeus, lisääntynyt seerumin NT-proBNP-pitoisuus sekä noussut leposyke ennustavat vähintään keskinkertaisella asteella MMVD:n etenemistä ja voivat auttaa tunnistamaan ne koirat, jotka ovat riskissä kehittää sydämen vajaatoiminnan (Peddle ym. 2012, Reynolds ym. 2012, Hezzell ym. 2014, Sargent ym. 2015). Myös sydämen ultraäänitutkimuksella ja röntgenkuvaamalla voidaan löytää eläimet, jotka ovat kohonneessa riskissä sydämen vajaatoiminnalle tai sydänperäiselle kuolemalle (Lord ym. 2011, Hezzell ym. 2012).

Sydämen ultraäänitutkimuksella saa tarkimmin selvitettyä sivuäänen syyn. Sillä saadaan selville sydämen osastojen laajenemisen vakavuusaste ja voidaan tunnistaa muita samanaikaisia sairauksia sydämessä. Sen lisäksi voidaan saada selville, onko hemodynamiikassa ongelmia; esimerkiksi pulmonaarista hypertensiota tai kohonnut vasemman eteisen paine. Sydämen eri osastojen lievien muutosten arviointi voi olla hankalaa ja saatetaan tarvita rotukohtaisia viitearvoja. Tällaiset rotukohtaiset viitearvot on tehty ainakin beagleille, Cavalier Kingcharlesinspanieleille, bordercolleille, bullterriereille, whippeteille ja norfolkinterriereille (Crippa ym. 1992, Bavegems ym. 2007, O'Leary ja Wilkie 2009, Trafny ym. 2012, Jacobson ym. 2013, Misbach ym. 2014, Keene ym. 2019). Näiden lisäksi on tutkittu, miten koiran rakenne ja paino yleisesti ottaen vaikuttavat arvoihin sydämen ultraäänitutkimuksessa (Morrison ym. 1992).

Ellei sydämen ultraäänitutkimus ole mahdollinen, muita tapoja arvioida B-asteen sydänsairautta tai sen etenemistä seuraavaan vaiheeseen ovat rintaontelon röntgenkuvaaminen ja verenpaineen mittaaminen. Erityisesti röntgenkuvaamista käytetään, mikäli ultraääntä ei ole saatavilla. Tällöin tulee ottaa huomioon, että eri rotuisilla koirilla

rintakehän muoto vaihtelee ja roduilla on eroja niille normaalissa VHS:ssä (vertebral heart size) ja siten VLAS:n (vertebral left atrial size) käyttö saattaa olla eduksi (Keene ym. 2019).

B-vaihe

Koska liseniaatin työhön kuuluvassa lääketutkimuksessa tutkittiin B1-vaiheen koiria ja prosessiin kuului erotella ne B2-vaiheen koirista, on tähän keskitytty kirjallisuuskatsauksessa tarkemmin.

Keenen ym. (2019) mukaan B1- ja B2-vaiheiden erottamisessa voidaan käyttää hyödyksi sydämen auskultointia (B2: sivuääni vähintään 3/6), sydämen ultraäänitutkimusta (erityisesti muuttujat LA/Ao ja LVIDDn ovat merkityksellisiä) sekä röntgenkuvaamista (mahdollisuuksien mukaan käytetään rodulle sovitettuja viitearvoja VHS-mittauksessa). Sydämen ultraäänitutkimuksessa havaittuja vasemman eteisen mittoja pidetään edellä mainituista luotettavimpana tiedonlähteenä sen erottamiseen, onko sydämessä tapahtunut laajentumista vai ei: B1-vaiheessa ei, B2-vaiheessa on (Boswood ym. 2016).

Koiran sydämen katsotaan olevan laajentunut eli läppäsairauden olevan B2-vaiheessa, kun LVIDDn on yhtä suuri tai suurempi kuin 1,7 ja LA/Ao on yhtä suuri tai suurempi kuin 1,6 (Boswood ym. 2016).

B1-asteella olevia koiria ei lääkitä, sillä sairaus on vasta alkuvaiheessa ja sen eteneminen on epävarmaa. Ei ole myöskään todisteita, että lääkitys olisi tehokasta tällä asteella. Näille koirille suositellaan kontrollitutkimuksessa käymistä 6-12 kk välein (Keene ym. 2019). Jotkut specialistit suosittelevat isoille koirille lyhyempää väliä, koska niillä sairaus etenee useasti nopeammin, häiriöt sydämen toiminnassa ovat selvempiä ja ennuste varauksellisempi (Borgarelli ym. 2004).

Sen sijaan B2-vaiheessa on perusteltua aloittaa lääkitys, jolla estetään tai hidastetaan sairauden etenemistä kliinisesti oireilevaan vaiheeseen (Keene ym. 2019). Boswoodin ym. (2016) tutkimuksessa pimobendaani-lääkityksen aloittaminen B2-vaiheessa myöhensi keskimäärin 15 kuukaudella vajaatoiminnan oireiden alkamista tai kuolemista sydänperäisen syyn vuoksi.

2.4.6 Sydämen ultraäänitutkimuksen keskeisimmät muuttujat

Tutkimuksen keskeisenä osana oli sydämen ultraäänitutkimus. Tutkimus tehtiin sekä normaaliin tapaan hereillä että rauhoitettuna. Merkittävimmät ultraäänellä mitattavat tai mittauksista johdettavat muuttujat olivat vasemman kammion loppudiasolinen ja -systolinen tilavuus (EDV ja ESV), supistuvuus/ejektiofraktio (EF), vasemman kammion normalisoitu läpimitta (LVIDDn), vasemman eteisen normalisoitu läpimitta (LADn) sekä vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhde (LA/Ao).

Vasemman kammion loppudiasolinen ja –systolinen tilavuus

EDV mitataan siitä ajanhetkestä, kun kammiot ovat täyttyneet mahdollisimman paljon. ESV mitataan siitä ajanhetkestä, kun kammiot ovat supistuneet pienimmilleen. Kammiot eivät siis tyhjene supistuksessa täysin, ja tämä kammioon jäljelle jäävä veritilavuus on ESV. EDV:n ja ESV:n määrittämiseen on koirilla käytössä useita eri tapoja, joista toiset ovat arvioitu paremmin toimiviksi kuin toiset (Lang ym. 2006). Simpson-metodi on suositeltu tapa mittaamiseen, kun taas Teicholzin käyttöä tulisi välttää (Bonagura ja Visser 2022). Nämä tilavuudet voidaan suhteuttaa koiran painoon paino-pinta-ala-indeksillä ja tätä varten on olemassa taulukoita, kullekin eri tavalle omansa (Domènech ja Madron 2016). Simpsonin metodille on tehty suoraan painokiloihin perustuvat taulukot, joissa on omat arvonsa vinttikoirille ja ei-vinttikoirille (Wess 2021).

Ejektiofraktio

EF kertoo vasemman kammion systolisesta toiminnasta. Se lasketaan vasemman kammion tilavuuksista seuraavanlaisesti: $EF (\%) = (EDV - ESV) / EDV \times 100$. Ejektiofraktio ottaa huomioon kammion poikittais- ja pitkittäismittojen muutokset. Se antaa siten kokonaisvaltaisempaa tietoa kammion systolisesta toiminnasta kuin supistusfraktio (shortening fraction, SF), jonka muodostamiseen käytetään vain kammion poikittaista halkaisijaa (Domènech ja Madron 2016).

Kuten edellä on mainittu, EDV:n ja ESV:n laskemiseen on olemassa erilaisia tapoja. Koska tavasta riippuen tulos hieman vaihtelee, on EF:n arvioimisessa huomioitava käytetty tapa. On kuitenkin yleisesti hyväksyttyä, että mikäli EF vähenee alle 40 %, se on merkki sydämen

alentuneesta pumppaustehosta koirilla (Domènech ja Madron 2016). EF %:n on tarkemmin määritelty olevan normaali välillä 55-75 % (Chetboul ja Tissier 2012).

Vasemman kammion ja eteisen normalisoidut läpimitat

Normalisointi tarkoittaa mitatun lukeman suhteuttamista koiran painoon tietyn laskukaavan mukaisesti. Keenen ym. (2019) mukaan LVIDDn on yksi niistä mitoista, jotka määrittävät, onko sydän laajentunut eli onko se vaiheessa B2 ja koira siten lääkityksen tarpeessa.

Normalisoinnin jälkeen laajentuneessa sydämessä arvo on yhtä suuri tai suurempi kuin 1,7 kaikilla koirilla painosta riippumatta.

Myös LADn:n on todettu olevan merkitsevästi suurentunut MMVD:ta sairastavilla koirilla verrattuna terveisiin koiriin. Eri vaiheessa olevilla koirilla havaittiin olevan toisistaan poikkeavat LADn:t ja samassa tutkimuksessa määritettiin LADn:lle normaaliviitearvot (Marchesotti ym. 2019).

Vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhde

LA/Ao-suhde tarkoittaa vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhdetta aikaisessa diastolissa oikeanpuoleisesta poikkileikkauksuvasta. LA/Ao-suhteen ylärajaksi normaalilla koiralla on määritelty 1,6 (Hansson ym. 2002).

Ultraäänitutkimuksen toistettavuus ja luotettavuus

Dukes-MacEwan ym. (2002) tutkivat sydämen ultraäänitutkimuksen toistettavuutta kokoneiden kuvantajien tekemänä. Mittojen vaihtelevuutta ja toistettavuutta arvioitiin 65 eri parametristä. Suuressa määrässä niistä näytti olevan merkitseviä eroja esimerkiksi henkilöiden ja päivien välillä. Vähiten vaihtelua oli saman henkilön tekemissä mittauksissa, ja paras toistettavuus oli M-moodissa sekä vasemman kammion tilavuuden mittaamiseen liittyvässä datassa (Dukes-McEwan 2002).

2.4.7 MMVD ja sydämen vajaatoiminta

Termiä sydänsairaus käytetään synonyyminä sydämen patologisille tiloille, tässä tapauksessa myksomatoottisille degeneratiivisille muutoksille mitraaliläpässä (Keene ym. 2019).

Sydänsairaus eli tässä tapauksessa läppärappeuma saattaa johtaa tai olla johtamatta sydämen vajaatoimintaan, riippuen siitä, millainen se on ja miten se etenee, sekä potilaan iästä ja kunnosta. Sydämen vajaatoiminta tarkoittaa sitä, että potilaalla on sydämen viallisesta toiminnasta johtuvia kliinisiä oireita (Keene ym. 2019).

Sydänsairaus voi aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan kahdella erilaisella tavalla.

Mitraaliläppävuodon tapauksessa kyse on kongestiivisesta vajaatoiminnasta (engl. myös backward heart failure), joka liittyy verenpaineen nousuun ja nesteiden kertymiseen (MMVD:n tapauksessa) keuhkoihin. Toisessa tavassa kyseessä on sydämen pumppauskyvyn heikentyminen siinä määrin, että se ei vastaa enää kehon tarpeisiin joko rasituksessa tai levossa (engl. forward heart failure) (Keene ym. 2019).

Myksomatoottista läppärappeumaa voi esiintyä missä tahansa sydänlängässä, mutta useimmiten se on mitraalilängissä. Tyypillisesti tautiprosessi kestää useita vuosia, ja sairastuvuus on suoraan verrannollinen läppävuodon, vajaatoiminnan sekä tilavuuskuormituksen voimakkuuteen. Lievästi sairastuneilla koirilla tauti voi olla suhteellisen hyvälaatuinen. Vakavissa tapauksissa koira kehittää kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan (CHF). Sydämen vajaatoiminnassa pitkän ajan ennuste on huono ja tila johtaa väijäämättä kuolemaan (Fox 2012).

Erling ja Mazzaferro (2008) kirjoittavat, että sydämen vajaatoiminta ei itsessään ole sairaus. Se on patofysiologialtaan monimutkainen syndrooma, jonka kliinisiä oireita kutsutaan sydämen vajaatoiminnaksi. Vajaatoiminnan ja neurohormonaalisten mekanismien aktivoitumisen seurauksena koiralle kehittyy kardiogeeninen pulmonaarinen ödeema. CHF:n aiheuttaman keuhkoödeeman tyypillisiä oireita ovat kostea yskä, ongelmat fyysisessä rasituksessa, hengenahdistus, korkea hengitystiheys ja pyörtyminen. Nämä voivat olla myös muiden sairauksien oireita (Erling ja Mazzaferro 2008).

CHF:n patofysiologia voidaan jakaa kolmeen toisiinsa liittyvään mekanismiin: sydänlihaksen toimintahäiriöön, tilavuus- tai paineylikuormaan ja häiriöön sydämen kimmoisuudessa. MMVD:ssä vasemmanpuoleista sydämen vajaatoimintaa aiheuttaa tilavuusylikuorma, joka johtuu läppien vuotovirtauksesta (Erling ja Mazzaferro 2008).

Tilavuusylikuorma johtaa eksentriseen hypertrofiaan eli vasen kammio laajenee sopeutuessaan suurentuneeseen veritilavuuteen. Sairastuneessa sydämessä sydänlihaksen supistuvuus voi vähentyä ja täten myös sydämen isku-tilavuus. Eksentriseen hypertrofiaan liittyvät muutokset ovat usein marginaalisen pieniä, kunnes elimistö ei enää pysty pitämään yllä kardiovaskulaarista homeostaasia (Erling ja Mazzaferro 2008).

Riippumatta sydämen vajaatoiminnan aiheuttaneesta syystä, kompensatoriset neurohormonaaliset mekanismit aktivoituvat kardiovaskulaarisen homeostaasin säilyttämiseksi. Erling ja Mazzaferro (2008) kuvaavat näitä tapahtumia seuraavasti: Sydämen minuuttitilavuuden (CO) lasku saa aikaan valtimopaineen laskun. Baroreseptorit havaitsevat tämän, ja siitä seuraa sympaattisen hermoston aktivaatio ja vastavuoroisesti parasympaattisen hermoston inhibitio. Näiden seurauksena sydämen syke nousee ja perifeerinen vasokonstriktio kasvaa (Erling ja Mazzaferro 2008).

Systeemisen verenpaineen lasku ja vasokonstriktio vähentävät munuaisissa virtaavan veren määrää. Tällä on haitallisia vaikutuksia munuaisen toimintaan, mikä näkyy prerenaalisena atsotemiana. Vähentynyt veren määrä munuaisissa käynnistää reniini-angiotensiini-aldosteroni-systeemin (RAAS), joka erinäisten välivaiheiden kautta, lisäämällä kiertävän veritilavuuden määrää ja aiheuttamalla vasokonstriktiota, nostaa verenpainetta (Erling ja Mazzaferro 2008).

Vaikka nämä tapahtumat ovatkin aluksi hyödyllisiä, pitkällä aikavälillä niillä on haitallisia seurauksia sydämelle ja verenkiertoelimistölle sekä munuaisille (Erling ja Mazzaferro 2008). Kompensoidakseen näitä sydäimestä erittyvät natriureettisia peptideitä (ANP ja BNP) (Asano ym. 1999). Natriureettiset peptidit vaikuttavat vastakkaisella tavalla kuin RAAS; ne lisäävät esimerkiksi natriumin eritystä verenkierrosta virtsaan (Sagnella ja MacGregor 1984).

Vasemmanpuoleinen sydämen vajaatoiminta saa aikaan keuhkoödeeman, kun vasemman eteisen paine nousee akuutisti kriittisen rajan (23 mmHg) yli. Normaali homeostaattinen tasapaino hydrostaattisten voimien ja keuhkokudoksen onkoottisen paineen välillä rikkoutuu. Paineen nousun seurauksena keuhkokapillaarien tiiviit liitokset venyvät ja aukenevat ja neste pääsee keuhkokudokseen. Kun imunestejärjestelmä ylikuormittuu, neste kerääntyy kudokseen. Tämä johtaa lopulta paineen nousuun keuhkokudoksessa ja tällöin nestettä siirtyy myös alveoleihin. Neste ja veren punasolut kertyvät lopulta ilmateihin punaisena vaahtoavana nestekertymänä (Erling ja Mazzaferro 2008).

3. AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Eläimet

Tutkimuksella oli Fimean lääketutkimuslupa (Vetkl-numero 04/2021). Helsingin Yliopiston eläimiin kohdistuvan tutkimuksen eettisen ennakoarvioinnin toimikunta hyväksyi tutkimussuunnitelman (5/2022). Tutkimukseen rekrytoitiin aluksi 15 koiraa asiakkaiden omistamaa lemmikkikoiraa, joilla oli viimeisen vuoden sisään todettu B1-asteinen mitraaliläppävuoto (Keene ym. 2019). Tutkimuksen kriteerit täyttivät lopulta 12 koiraa ja 3 suljettiin pois. Koirien rotujakauma oli seuraavanlainen: neljä cavalierkingcharlesinspanielia, kaksi mäyräkoiraa, amerikankarvatonterrieri, kääpiövillakoira, australiankelpie, labradorinnoutaja-sekoitus, kääpiöpinseri ja bordercollie. Iältään koirat olivat väliltä 6–12 vuotta (mediaani 9 vuotta) ja painoltaan 5,7–22 kg (mediaani 10,7 kg). Koirista kuusi oli uroksia ja kuusi naaraita. Koirat olivat olleet paastolla ennen tutkimuksen alkua vähintään 8 tuntia, veden saantia ei ollut rajoitettu.

Ennen med+vatin annostelua varmistettiin sydämen ultraäänitutkimuksella, että läppäsairaus oli edelleen asteella B1. Koirilta otettiin verinäyte, josta mitattiin perusveriarvojen (perusverenkuva ja seerumin biokemia) lisäksi kvantitatiivisella analyysillä NTpro-BNP-taso Idexxin laboratoriossa. Koirilla ei saanut ollut muita kardiovaskulaariseen toimintaan vaikuttavia sairauksia, eikä merkittävää ylipainoa tai hengitystiesairauksia (mm. brakykefaalinen syndrooma).

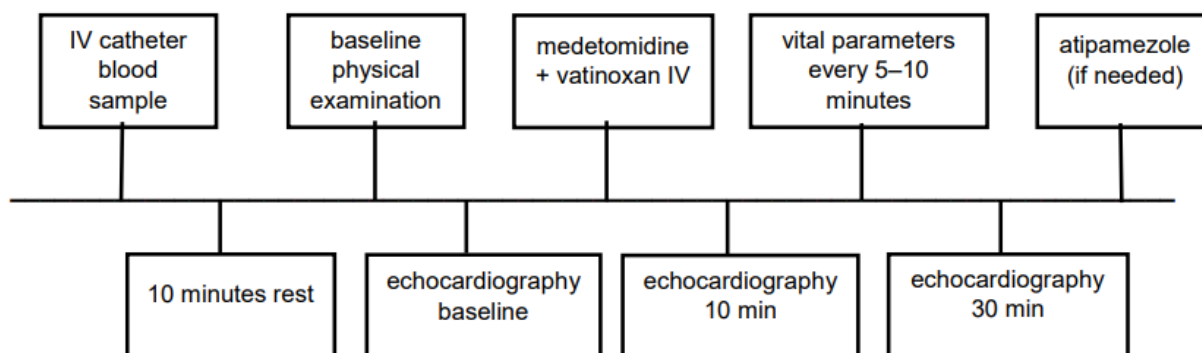
Tutkimuksesta poissuljetuista koirista kahdella todettiin sairauden edenneen vaiheeseen B2. Nämä todettiin hereillä tehdyn sydämen ultraäänitutkimuksen perustella. Kolmas poissuljettu koira havaittiin myös olevan sydänsairautensa kanssa vaiheessa B2, tosin vasta tehdyn tutkimuksen jälkeen.

3.2 Tutkimuksen kulku

Tutkimus suoritettiin kliinisenä toistomittauksiin perustuvana tutkimuksena, jota ei ollut satunnaistettu tai sokkoutettu. Koirat tutkittiin yksi kerrallaan. Tutkimus eteni kuvan 2 mukaisesti.

Koiralle laitettiin kanyyli (22 G) etujalan laskimoon (V. Cephalica) 10 minuuttia ennen tutkimuksen aloittamista. Kanyylin kautta otettiin verinäytteet jotka tutkittiin edellä kuvatun mukaisesti. 10 minuutin levon jälkeen tutkittiin koira (lähtötasotutkimus) seuraavien muuttujien osalta: auskultaatiolöydökset, sivuäänien aste, syke, hengitystiheys, rektaalilämpö ja MAP, geometrinen keskiarvo kolmesta mittauksesta oskillometrisellä menetelmällä mitattuna hännän tyvestä (HDO, S+B medVET GmbH, Saksa). Yhdellä koiralla verenpaine mitattiin takajalasta koiran pienen koon vuoksi.

Koiran sydän tutkittiin käynnin aikana yhteensä kolmesti ultraäänilaitteella (Philips Affiniti 50-G Ultrasound System, Philips Medical Systems Nederland B.V., Alankomaat). Ensimmäinen tehtiin hereillä ja omistajan läsnä ollessa. Koira tutkittiin kylkimakuuasennossa ensin oikealta ja sitten vasemmalta. Jokaisesta mitattavasta kohteesta otettiin kolme mittaa, joista laskettua keskiarvoa käytettiin tilastolliseen analysointiin. Tässä liseniaatin tutkielmassa käsitellään ultramuuttujista seuraavia: EDV, ESV, EF %, LVIDDn, LADn ja LA/Ao. Ensimmäisen tutkimuksen jälkeen koirille annettiin laskimonsisäisesti lääkeaine med+vat (Zenalpha®, medetomidiini- 0,5 mg/ml + vatinoksaani- 10 mg/ml hydrokloridit, Vetcare Ltd, Suomi). Kanyyli huuhdeltiin keittosuolaliuoksella. Koirat saivat samanaikaisesti seuraavat määrät vaikuttavia aineita: medetomidiinia 10 µg/kg ja vatinoksaania 200 µg/kg. 10 minuutin kuluttua tästä aloitettiin toisen sydämen ultraäänitutkimuksen suorittaminen. 30 minuutin kuluttua med+vatin annostelusta aloitettiin kolmannen sydämen ultraäänitutkimuksen suorittaminen.



Kuva 2. Tutkimuksen eteneminen (Välimäki ym. 2024).

Koiralta kirjattiin 5–10 minuutin välein syke- ja hengitystaajuus, valtimoveren hemoglobiinin happisaturaatioaste, rektaalilämpö ja keskiverenpaine siihen asti, kunnes ne pystyivät kävelemään. Ruumiinlämmön laskua ehkäisemään laitettiin koiran päälle yksi tai useampi pyyhe. Koiran sydänsähkökäyrää (EKG) seurattiin koko sedaation ajan. Koira sai ei-tiiviin maskin kautta 100 % happea virtauksella 2 litraa/minuutti alkaen hieman ennen med+vatin annostelua, kunnes se nostettiin tutkimuspöydältä alas. Koiran sedaation tasoa arvioitiin toistuvasti subjektiivisesti asteikolla 0-10 (0=ei sedaatiota, 10=maksimaalinen sedaatio) ja sen lisäksi kirjattiin ylös, tarvitsiko koira kiinnipitoa.

Kolmannen ultraäänitutkimuksen päättyessä koira laskettiin pöydältä alas. Mikäli koira oli tässä vaiheessa vielä niin sedatoitunut, että se ei kyennyt kävelemään, sille annettiin herätteeksi atipametsolia 50 µg/kg IM (Alzane® vet, 5mg/ml, Vetcare Ltd, Suomi).

3.3 Tilastolliset menetelmät

Prospektiivista voima-analyysiä ei tehty otoskoon määrittämiseksi. Otoskoon riittävyttä arvioitiin aineiston keräämisen aikana. Aineiston kerääminen lopetettiin, kun havaittiin suonensisäisen medetomidini-vatinoksaanin selkeä, systemaattinen vaikutus sydämen minuuttitilavuuteen. Tutkimusaineiston jakautuminen tutkittiin Shapiro-Wilks-testillä. Parametrinen data analysoitiin t-testillä joihin lisäksi tehtiin post hoc Bonferroni -korjaus. Kaikesta normaalisti jakautuneesta datasta raportoitiin keskiarvo ja keskihajonta. Ei-

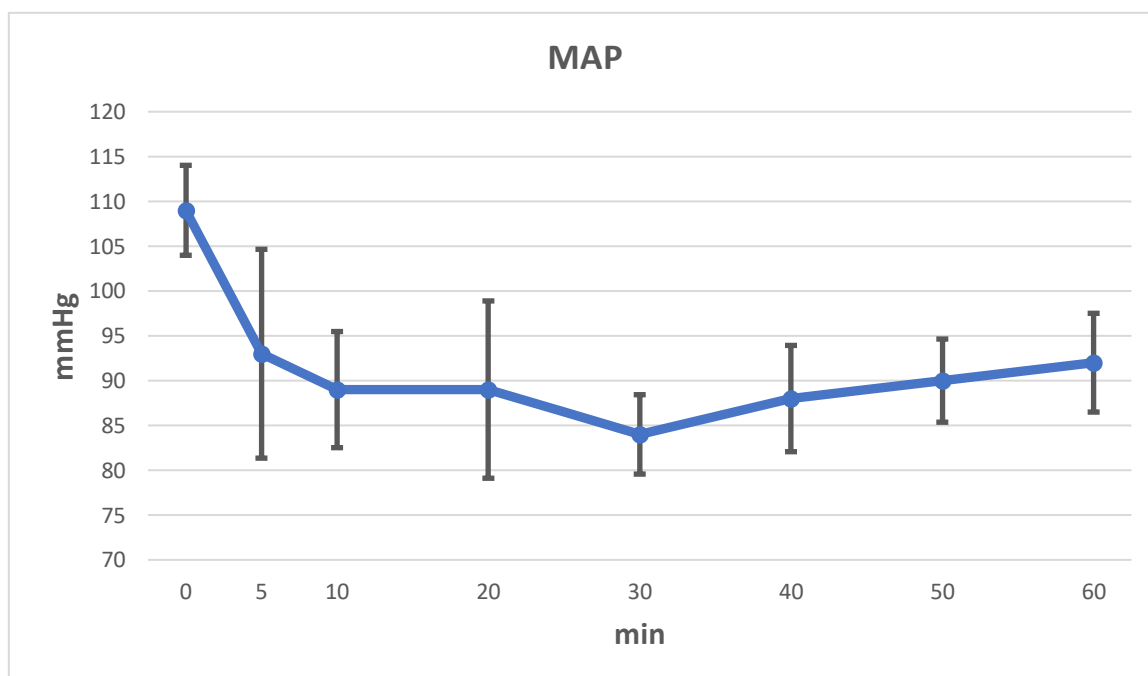
parametrinen data ilmaistiin mediaanina (minimi–maksimi). Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin 0,05 alfaso.

4. TULOKSET

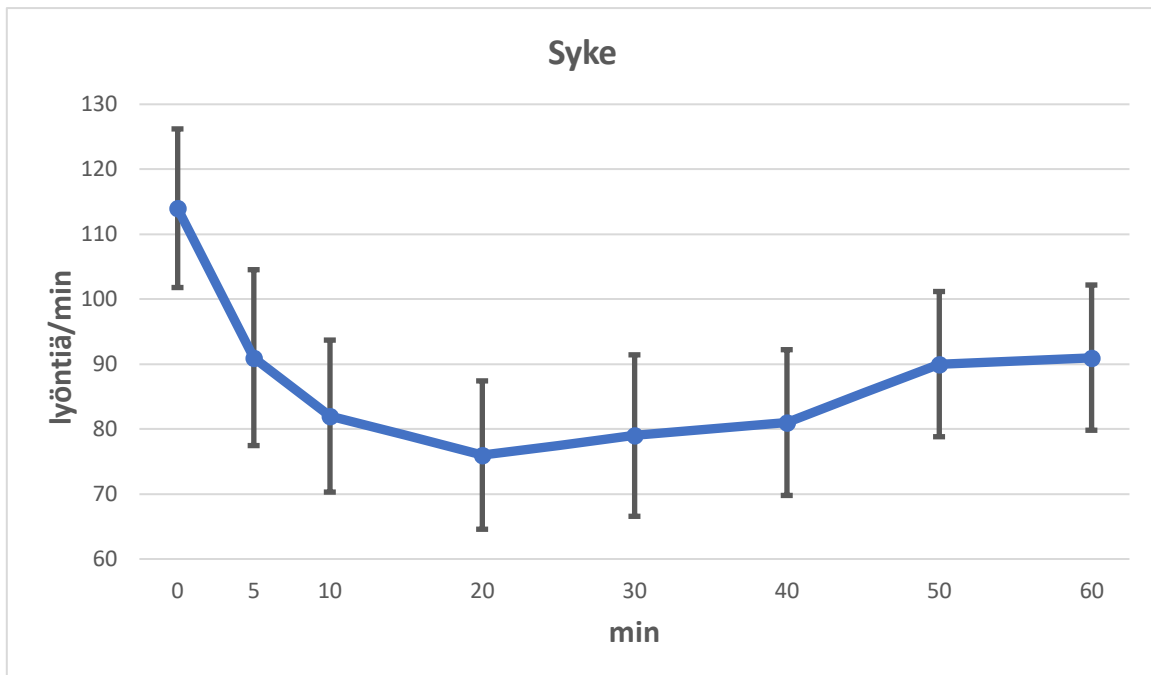
Yhdelläkään koirista ei havaittu hypotensiota. Kaikkien MAP oli koko tutkimuksen ajan vähintään 65 mmHg (kuva 3), joka oli tutkimuksessa käytetty raja-arvo hypotensiolle. Med+vatin antamisen jälkeen MAP väheni merkitsevästi lähtötasoon nähden.

Syke laski kaikilla koirilla merkitsevästi lähtötasoon nähden, mutta pysyi kahdeksalla koirasta kahdestatoista koko ajan yli 65 lyöntiä/min (kuva 4). Yhden koiran perussyke oli 70 lyöntiä/min ja se laski 40 lyöntiä/min:n. Toisella koiralla havaittiin toisen asteen eteis-kammiokatkoksia (AV-katkoksia) ensimmäisen viidentoista minuutin aikana med+vatin antamisen jälkeen. Muita poikkeamia EKG:ssä ei havaittu.

Ultraäänimuuttujat EF:ää lukuun ottamatta sekä sydänindeksi ja rektaalilämpö on esitetty taulukossa 1. EF on esitetty kuvassa 5.



Kuva 3. Keskiverenpaineen (MAP) vaihtelu ajan funktiona. Ajan hetken 0 arvo kertoo lähtötasosta, ja ajan hetkellä 0 koira sai med+vatin. Virhepalkit ovat 95 % luottamusvälejä.



Kuva 4. Sykkeen vaihtelu ajan funktiona. Ajan hetken 0 arvo kertoo lähtötasosta, ja ajan hetkellä 0 koira sai med+vatin. Virhepalkit ovat 95 % luottamusvälejä.

Taulukko 1. Ultraäänimuuttujia, sydäinindeksi ja rektaalilämpö lähtötasolla ja 10 ja 30 minuutin kuluttua med+vatin annostelusta sekä P-arvot. Tuloksella on tilastollisesti merkitsevä ero lähtötasoon nähden, kun P on <0,05.

Muuttuja	Lähtötaso	10 min	P-arvo	30 min	P-arvo
Ultramuuttujat					
EDV ^a /kg (ml)	2,64±0,49	2,60±0,35	0,723	2,48±0,29	0,219
ESV ^b /kg (ml)	0,89±0,19	1,13±0,29	0,001	0,97±0,39	0,369
LVIDDn ^c (cm)	1,58±0,15	1,59±0,10	0,765	1,59±0,12	0,882
LADn ^d (cm)	1,46±0,18	1,46±0,16	0,981	1,46±0,19	0,759
LA/Ao ^e	1,30±0,08	1,39±0,13	0,023	1,36±0,15	0,1
Muut muuttujat					
CI ^f (l/m ²)	8,44±2,25	5,06±1,46	<0,001	5,43±1,40	<0,001
T ^g (Celsius)	38,9±0,4	38,4±0,5	0,002	37,9±0,5	<0,001

^aEDV; loppudiasistolinen tilavuus

^bESV; loppusystolinen tilavuus

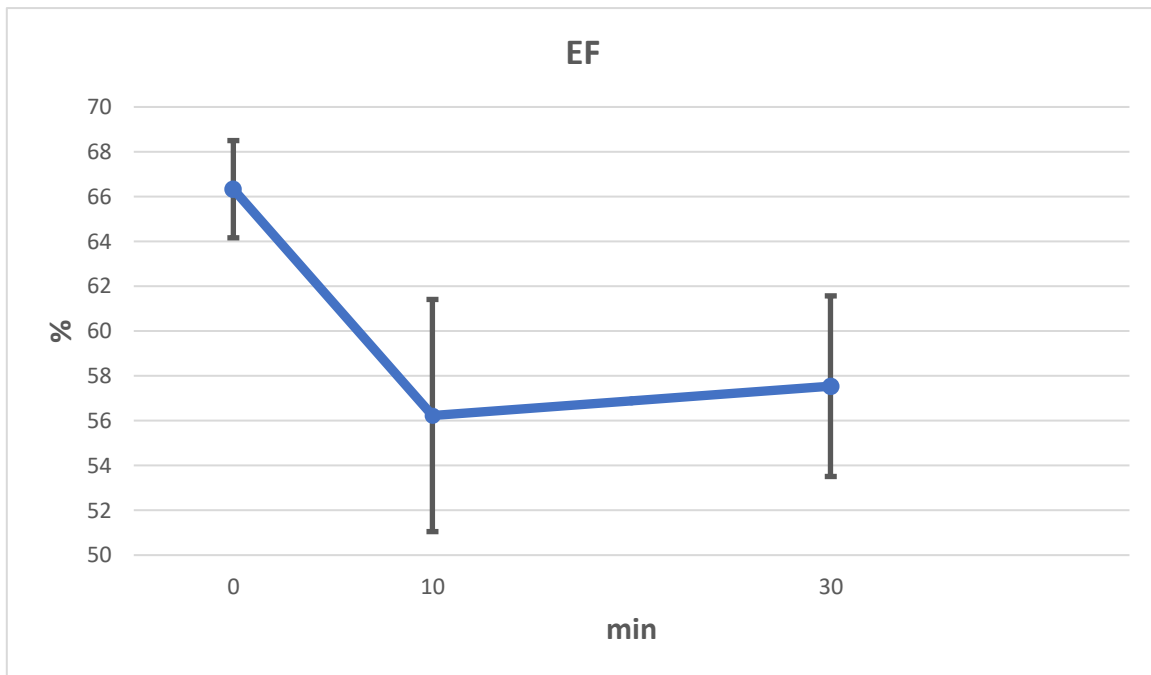
^cLVIDDn; vasemman kammion normalisoitu läpimitta

^dLADn; vasemman eteisen normalisoitu läpimitta

^eLA/Ao; vasemman eteisen ja aortan halkaisijoiden suhde

^fCI; sydäinindeksi

^gT; rektaalilämpö



Kuva 5. Ejektiofraktion (EF) vaihtelu ajan funktiona. Ajan hetken 0 arvo kertoo lähtötasosta, ja ajan hetkellä 0 koira sai med+vatin. Virhepalkit ovat 95 % luottamusvälejä.

Mitraaliläppävuodon vakavuusaste lisääntyi viidellä koiralla kahdestatoista. Koirilla, joilla mitraaliläppävuoto oli alun perinkin hyvin lievää tai lievää, ei vuodon määrä kasvanut sedaation seurauksena. Niillä koirilla, joilla mitraaliläppävuoto oli kohtalaista ennen sedaatiota, vuodon määrä kasvoi.

Sedaation taso todettiin sopivaksi kaikilla koirilla 10 minuutin kohdalla tapahtuvaa ultraäänitutkimusta varten. 30 minuutin kohdalla yksi koira kahdestatoista oli siinä määrin hereillä, että tätä kolmatta ultraäänitutkimusta ei voitu tehdä. Koirat sedatoituivat nopeasti ensimmäisten minuuttien aikana, mutta reagoivat kyljen kääntämiseen ja ruumiinlämmön mittaamiseen, erityisesti ajan kuluessa lääkkeen annostelusta, kun sedaation taso alkoi vähenemään (taulukko 2).

Taulukko 2. Kiinnipitoa tarvitsevien koirien määrä eri aikapisteissä.

Aikaa med+vatin annostelusta (min)	5	10	20	30	40
Kiinnipitoa tarvitsevia koiria (kpl/12)	5	2	4	5	5

Neljä koira kahdestatoista sai atipametsolia yhden annoksen viimeisen ultraäänitutkimuksen jälkeen. Atipametsolin annostelun jälkeen syketaajuus ja verenpaine pysyivät normaaleina. Kaikki koirat heräsivät rauhallisesti ja pääsivät lähtemään tutkimustilasta noin tunnin kuluttua tutkimuslääkkeen annostelusta.

Kiinnipidon tarve ei vastannut täysin sedaation astetta. Toiset koirat olivat luonteeltaan rauhallisempia tai muuten vain sietivät ultraäänitutkimuksen tekoa paremmin kuin toiset. Erityisesti viimeisen ultraäänitutkimuksen kohdalla jotkut koirat näyttivät makaavan pöydällä varsin hereillä ympärilleen katsellen, mutta eivät silti pyrkineet pöydältä pois eli eivät varsinaisesti tarvinneet kiinnipitoa. Nämä koirat olivat olleet jo lähtötilanteessa muita rauhallisempia.

5. POHDINTA

Tämä tutkimus oli ensimmäinen, jossa tutkittiin med+vatia MMVD:tä sairastavilla koirilla. Tutkimuksessa osoitettiin med+vatin olevan turvallista käyttää tutkimusasetelman mukaisilla koirilla, käytetyllä annoksella ja laskimonsisäisesti annosteltuna. Se kuitenkin muutti ultraäänellä mitattavia sydämen mittoja ja läppävuodon suuruutta, että sen käyttö sydämen ultraäänitutkimuksen yhteydessä voisi johtaa virheellisiin päätelmiin.

Kuten Turusen ym. (2019) ja Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksissa, vatinoksaanin yhdistäminen medetomidiiniin näytti tässäkin tutkimuksessa estävän alkuvaiheen MAP:n nousun lähtötilanteen yläpuolelle. Tämä nousu liittyy Murrellin ja Hellebrekersin (2005) kuvaamaan alfa-2-agonistien aikaansaamaan verenpaineen nousuun ensimmäisessä vaiheessa. Vaikka vatinoksaani näiden tutkimusten perusteella laskee verenpainetta kun se yhdistetään medetomidiiniin, verrattuna pelkkään medetomidiiniin, koirilla ei tässä eikä Turusen ym. (2019) tutkimuksessa havaittu hypotensiota. Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa havaittiin, että deksmedetomidiiniin lisätty vatinoksaani laski MAP:ia sitä enemmän, mitä enemmän vatinoksaania oli suhteessa deksmedetomidiiniin. Verenpaineen lasku ei silti liity yksinään vatinoksaaniin: Samaisessa Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa yksin annosteltu vatinoksaani ei aiheuttanut hypotensiota. Verenpaine laski enemmän koirilla, jotka saivat sekä deksmedetomidiinia että vatinoksaania, kuin yksin vatinoksaania saaneilla (Honkavaara ym. 2011).

Tutkimuksessa havaittiin sykkeen merkitsevä aleneminen lähtötasosta, mutta alimmillaankin syke oli keskimäärin 76 lyöntiä minuutissa. Koska ensimmäisen vaiheen verenpaineen nousua ei vatinoksaanin vuoksi tapahdu, ei synny myöskään reflektorista bradykardiaa. Vatinoksaanin yhdistäminen medetomidiiniin lisää täten sedaation turvallisuutta. Tutkimustulos on linjassa sen kanssa, että Honkavaaran ym. (2011) tutkimuksessa vatinoksaanin määrän kasvu suhteessa deksmedetomidiinin määrään esti deksmedetomidiinista johtuvaa sykkeen laskua.

EDV (loppudiasistolinen tilavuus, kammio laajentunut maksimikokoonsa) ei muuttunut merkitsevästi, kun taas ESV (loppusystolinen tilavuus, kammio on supistunut

minimikokoonsa) suureni. Tällä on vaikutus EF:ään: EF laski merkitsevästi (10,1 prosenttiyksikköä) sedaation aikana. Vasemman kammion systolinen toiminta siis heikkeni med+vatin antamisen seurauksena. Vaikka pumppausteho laski, ei lasku ollut niin suuri, että sillä olisi nykytietämyksen mukaan kliinistä merkitystä (Chetboul ja Tissier 2012, Domènech ja Madron 2016).

LVIDDn ja LADn eivät muuttuneet merkitsevästi med+vatin antamisen jälkeen. Sydämen koko ei siis ainakaan niiden osalta muutu med+vatin antamisen seurauksena. Näin ollen näitä mittoja voitaisiin käyttää sydämen koon arvioinnissa myös med+vatilla rauhoitetulla koirilla. Mahdollisesti voitaisiin arvioida sydämen kokoa myös röntgenillä, kun koira on rauhoitettu med+vatilla kuvausta varten.

Vaikka med+vatin vaikutuksen aikana LA/Ao kasvaakin merkitsevästi lähtötasosta, pysyi se kaikissa mittauspisteissä selvästi alle 1,6. Sen ($\leq 1,6$) on määritelty olevan yksi B2-vaiheen mitraaliläppäsairauden kriteereistä (Keene ym. 2019). Näin ollen muutokset LA/Ao:ssa ovat kliinisesti merkityksettömiä.

CI laski lähtötilanteesta merkitsevästi. Moni koira oli kuitenkin lähtötilanteessa hermostunut, jolloin niiden CI on voinut olla normaalitilannetta korkeampi.

Med+vatin antamisen seurauksena sydämessä havaitut muutokset eivät ole merkittäviä turvallisuuden kannalta, mutta sydämen ultraäänitutkimusta ei voida luotettavasti tehdä, sillä med+vat vääristää joitain lukemia. Alfa-2-agonistit laskevat sydämen minuuttitulavuutta (Pypendop ja Verstegen 1998, Murrell ja Hellebrekers 2005) ja vatinoksaanin lisääminen niihin vähentää minuuttitulavuuden laskua (Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012, Turunen ym. 2019). Kuitenkin, vaikka minuuttitulavuuteen liittyvät EF % ja CI pysyivät tämän tutkimuksen aikana turvallisissa rajoissa, niissä oli kuitenkin selvä alenema ja täten muut näitä edelleen alentavat tekijät samanaikaisesti med+vatin kanssa voisivat aiheuttaa turvallisuusongelman. Todennäköisesti minuuttitulavuuden lasku johtuu useammasta tekijästä, kuten ääreisvastuksen kasvusta ja bradykardiasta sekä sydämen supistuvuuden heikkenemisestä.

Vatinoksaanin on todettu vähentävän medetomidiniin kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia terveysdämisillä koirilla (Enouri ym. 2008, Honkavaara ym. 2011, Rolfe ym. 2012, Turunen ym. 2019). Siten oli odotettavissa, että vatinoksaani pitäisi sydämen ja verenkiertoelimistön toiminnan riittävän turvallisena myös B1-asteen mitraaliläppäsairaille koirilla. Yksikään tässä liseniaatin työssä käsitelty mitattava asia ei muuttunut med+vatin antamisen seurauksena siten, että sillä olisi ollut merkitystä käyttöturvallisuuden kannalta. Med+vatilla ei myöskään havaittu odottamattomia sivuvaikutuksia yhdelläkään tutkimukseen osallistuneella koiralla.

Med+vatussa olevan medetomidiniin vaikutukset ovat kumottavissa atipametsolilla. Sekä pelkän medetomidiniin että medetomidiniin ja vatinoksaanin yhdistelmän kumoamisesta on tehty tutkimuksia, joissa on havaittu medetomidiniin vaikutusten osittaista kumoutumista (Vähä-Vahe 1990, Turunen ym. 2019). Kumoamismahdollisuuden ansiosta vältetään tarpeettoman pitkiä sedaatioita ja käyttöturvallisuus lisääntyy.

Koirien rektaalilämpö laski tutkimuksessa sedaation aikana, vaikka niille laitettiin peittoja päälle tarvittaessa. Med+vatia käytettäessä olisi siis hyvä olla esimerkiksi koiran alle laitettava lämpöpatja sekä peittoja. Alfa-2-agonistein rauhoitetut koirat eivät pysty normaaliin tapaan säätelemään ruumiinlämpöään eli sekä jäähtymistä että ylikuumenemista tulee varoa (Riviere ja Papich 2017).

Sedaation voimakkuus laski asteittain. Osa koirista oli 30 minuutin kohdalla jo melko hereillä, kun toiset tarvitsivat atipametsolia heräämisen nopeuttamiseksi. Tässä, eikä missään aiemmissakaan tutkimuksissa ole tutkittu med+vatin lisäämistä uudestaan aikomuksena pidentää sedaation kestoja. Käyttökelpoisuutta ei voi suoraan yleistää IV-annostelusta IM-annosteluun. Vähiten kiinnipitoa tarvittiin 10 minuutin kohdalla. Aiottu toimenpide olisi siis hyvä tehdä noin 10 minuutin kuluttua med+vatin antamisen jälkeen. Sitä ennen (5 min kohdalla) useampi koira tarvitsi vielä kiinnipitoa.

Tutkimuksesta oli rajattu ulos koirat, joilla oli jokin muu sydämen tai verenkiertoelimistön toimintaan vaikuttava sairaus sekä koirat, jotka muutoin kestävät syvää sedaatiota huonommin, kuten hengitystieongelmaiset, BOAS-syndroomaiset ja reilusti ylipainoiset. Tämä on otettava huomioon kliinisessä työssä, sillä tämä tutkimustulos ei kerro, miten

med+vat vaikuttaisi käytettynä tällaisten koirien rauhoittamisessa. Läppävuodon yleisyys myös vanhemmiten kasvaa, erityisesti pienillä koirilla (Fox 2012).

Tämä tutkimus oli ensimmäinen, jossa vatinoksaania tutkittiin asiakkaiden omistamilla koirilla, joilla on sydänsairaus. Siten se tuotti uutta ja merkittävää tietoa sen käyttömahdollisuuksista. Lisätutkimusta tarvitaan liittyen moniin käytännön asioihin, kuten esimerkiksi siihen, miten med+vat sopii muilla MMVD:n asteilla oleville koirille, voiko med+vatia annostella lisää sedaation pidentämiseksi ja miten vaikuttaa, jos koiralla on jokin muu kardiovaskulaarista toimintaa heikentävä sairaus. Esimerkiksi, ei voida olettaa, että med+vat sopisi suoraan B2-asteella oleville koirille. Tutkimuksessa havaittiin, että suurempi läppävuoto aluksi on yhteydessä suurempaan vuodon määrän kasvuun. Vuodon ollessa suurempi kuin tässä tutkimuksessa eli B2-asteella, voisivat siis vaikutukset olla siinä määrin haitallisia, että med+vatin käyttö ei olisi turvallista.

Tutkimuksen tärkeimpiä kohteita olivat ultraäänellä mitatut vasempaan kammioon liittyvät mitat ja mittaukset teki joka kerralla sama henkilö. Dukes-McEwan ym. (2002) selvittivät tutkimuksessaan, että vähiten vaihtelua ultraäänitutkimusten tuloksissa on saman henkilön tekemissä mittauksissa, ja paras toistettavuus on M-moodin ja vasemman kammion tilavuuteen liittyvissä mittauksissa. Voidaan siis pitää tuloksia toistettavina.

Tutkimuksen puutteena oli, että siinä ei ollut mukana kontrolliryhmää, jossa MMVD:n suhteen vastaavanlaisilla koirilla olisi tutkittu medetomidiniä yksistään. Asiakkaiden omistamia sydänsairaita lemmikkikoiria ei haluttu asiaan liittyvien riskien vuoksi altistaa pelkälle medetomidinille. Tutkimuksen koirat olivat keskenään melko erilaisia. Yhdistävä tekijä oli B1-asteen mitraaliläppävuoto, kun taas ikä, koko, sukupuoli ja rotu vaihtelivat. Koska koirat olivat tavallisia kotikoiria, vaihteli niiden elämäntapa varmasti paljon. Osa koirista oli tutkimukseen tullessaan melko kiihtyneessä tilassa, mikä vaikutti niiden lähtötilanteen verenpaineeseen ja sykkeeseen, ja siten CI:in. Nämä olivat toisaalta hyviäkin asioita. Tämä asetelma vastaa eläinlääkärin työn todellisuutta ja lääkkeen todellista kohdepopulaatiota. Tutkimusaineisto oli kahdellatoista koiralla verrattaen pieni. Aineiston koko oli kuitenkin riittävä havaitsemaan merkitseviä eroja lähtötasoon verrattuna.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Med+vatia on turvallista käyttää suonensisäisesti tutkimuksessa käytetyllä annoksella normaalipainoisilla koirilla, joilla on MMDV vaiheessa B1. Koiralla ei tule olla muita sydämeen tai verenkiertoelimistöön vaikuttavia sairauksia ja niiden tulee kestää sedaatiota muutoin normaaliin tapaan (ei ole esimerkiksi brakykefaliaa tai merkittävää ylipainoa). Med+vat sopii lyhyisiin, maksimissaan puolen tunnin mittaisiin toimenpiteisiin, mutta ei sydämen ultraäänitutkimukseen.

7. LÄHDELUETTELO

- Ahlquist, R. P. 1948. "A Study of the Adrenotropic Receptors". *The American Journal of Physiology* 153(3): 586–600. doi:10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586.
- Ambrosio, Manuela, Alexander Zürn, ja Martin J. Lohse. 2011. "Sensing G Protein-Coupled Receptor Activation". *Neuropharmacology* 60(1): 45–51. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.08.006.
- Angel, I., ja S. Z. Langer. 1988. "Adrenergic-Induced Hyperglycemia in Anaesthetized Rats: Involvement of Peripheral Alpha 2-Adrenoceptors". *European Journal of Pharmacology* 154(2): 191–96. doi:10.1016/0014-2999(88)90097-0.
- Asano, K., K. Masuda, M. Okumura, T. Kadosawa, ja T. Fujinaga. 1999. "Plasma Atrial and Brain Natriuretic Peptide Levels in Dogs with Congestive Heart Failure". *The Journal of Veterinary Medical Science* 61(5): 523–29. doi:10.1292/jvms.61.523.
- Bavegems, Valérie, Luc Duchateau, Stanislas U. Sys, ja André De Rick. 2007. "Echocardiographic Reference Values in Whippets". *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 48(3): 230–38. doi:10.1111/j.1740-8261.2007.00234.x.
- Beardow, A. W., ja J. W. Buchanan. 1993. "Chronic Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels: 95 Cases (1987-1991)". *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203(7): 1023–29.
- Benson, G. John, Tamara L. Grubb, Carol Neff-Davis, William A. Olson, John C. Thurmon, Donna L. Lindner, William J. Tranquilli, ja Outi Vanio. 2000. "Perioperative Stress Response in the Dog: Effect of Pre-Emptive Administration of Medetomidine". *Veterinary Surgery* 29(1): 85–91. doi:10.1111/j.1532-950X.2000.00085.x.
- Bonagura, J. D., ja L. C. Visser. 2022. "Echocardiographic assessment of dilated cardiomyopathy in dogs". *Journal of Veterinary Cardiology* 40: 15–50. doi:10.1016/j.jvc.2021.08.004.
- Borgarelli, Michele, Eric Zini, Gino D'Agnolo, Alberto Tarducci, Roberto A. Santilli, David Chiavegato, Massimo Tursi, Marco Prunotto, ja Jens Häggström. 2004. "Comparison of Primary Mitral Valve Disease in German Shepherd Dogs and in Small Breeds". *Journal of Veterinary Cardiology* 6(2): 27–34. doi:10.1016/S1760-2734(06)70055-8.
- Boswood, A., J. Häggström, S.g. Gordon, G. Wess, R.I. Stepien, M.a. Oyama, B.w. Keene, ym. 2016. "Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(6): 1765–79. doi:10.1111/jvim.14586.
- Brockman, R. P. 1981. "Effect of Xylazine on Plasma Glucose, Glucagon and Insulin Concentrations in Sheep". *Research in Veterinary Science* 30(3): 383–84. doi:10.1016/S0034-5288(18)32565-7.
- Burton, S., K. A. Lemke, S. L. Ihle, ja A. L. Mackenzie. 1998. "Effects of Medetomidine on Serum Osmolality; Urine Volume, Osmolality and pH; Free Water Clearance; and Fractional Clearance of Sodium, Chloride, Potassium, and Glucose in Dogs". *American Journal of Veterinary Research* 59(6): 756–61.

- Carroll, Gwendolyn L., Sandee M. Hartsfield, Thomas H. Champney, Sue C. Geller, Elizabeth A. Martinez, ja Erica L. Haley. 2005. "Effect of Medetomidine and Its Antagonism with Atipamezole on Stress-Related Hormones, Metabolites, Physiologic Responses, Sedation, and Mechanical Threshold in Goats". *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32(3): 147–57. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00187.x.
- Chetboul, Valérie, ja Renaud Tissier. 2012. "Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 127–48. doi:10.1016/j.jvc.2011.11.005.
- Clineschmidt, B. V., D. J. Pettibone, V. J. Lotti, H. B. Hucker, B. M. Sweeney, D. R. Reiss, E. V. Lis, J. R. Huff, ja J. Vacca. 1988. "A Peripherally Acting Alpha-2 Adrenoceptor Antagonist: L-659,066". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 245(1): 32–40.
- Colby, E. D., L. E. McCarthy, ja H. L. Borison. 1981. "Emetic Action of Xylazine on the Chemoreceptor Trigger Zone for Vomiting in Cats". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 4(2): 93–96. doi:10.1111/j.1365-2885.1981.tb00716.x.
- Cormack, J. R., R. M. Orme, ja T. G. Costello. 2005. "The Role of Alpha2-Agonists in Neurosurgery". *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 12(4): 375–78. doi:10.1016/j.jocn.2004.06.008.
- Crippa, L., E. Ferro, E. Melloni, P. Brambilla, ja E. Cavalletti. 1992. "Echocardiographic Parameters and Indices in the Normal Beagle Dog". *Laboratory Animals* 26(3): 190–95. doi:10.1258/002367792780740512.
- Domènech, Oriol, ja Eric de Madron. 2016. *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Dukes-McEwan, Joanna, Anne T. French, ja Brendan M. Corcoran. 2002. "DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN THE DOG: MEASUREMENT VARIABILITY AND REPRODUCIBILITY". *Veterinary Radiology & Ultrasound* 43(2): 144–52. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01662.x.
- Enouri, Saad S., Carolyn L. Kerr, Wayne N. McDonell, M. Lynne O'Sullivan, ja Francisco J. Teixeira Neto. 2008. "Effects of a peripheral α_2 adrenergic-receptor antagonist on the hemodynamic changes induced by medetomidine administration in conscious dogs". *American Journal of Veterinary Research* 69(6): 728–36. doi:10.2460/ajvr.69.6.728.
- Erling, Peter, ja Elisa M. Mazzaferro. 2008. "Left-Sided Congestive Heart Failure in Dogs: Pathophysiology and Diagnosis". *Compendium (Yardley, PA)* 30(2): 79–90; quiz 91.
- Fagerholm, Veronica, Merja Haaparanta, ja Mika Scheinin. 2011. "A2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis". *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 108(6): 365–70. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00699.x.
- Fox, Philip R. 2012. "Pathology of Myxomatous Mitral Valve Disease in the Dog". *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 103–26. doi:10.1016/j.jvc.2012.02.001.
- Hansson, Kerstin, Jens Häggström, Clarence Kvart, ja Peter Lord. 2002. "Left Atrial to Aortic Root Indices Using Two-Dimensional and M-Mode Echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without Left Atrial Enlargement". *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 43(6): 568–75. doi:10.1111/j.1740-8261.2002.tb01051.x.

- Hezzell, Melanie J., Adrian Boswood, Walasinee Moonarmart, ja Jonathan Elliott. 2012. "Selected Echocardiographic Variables Change More Rapidly in Dogs That Die from Myxomatous Mitral Valve Disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 269–79. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.009.
- Hezzell, Melanie J., Torkel Falk, Lisbeth Høier Olsen, Adrian Boswood, ja Jonathan Elliott. 2014. "Associations between N-Terminal Procollagen Type III, Fibrosis and Echocardiographic Indices in Dogs That Died Due to Myxomatous Mitral Valve Disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 16(4): 257–64. doi:10.1016/j.jvc.2014.08.002.
- HONKAVAARA, J. M., F. RESTITUTTI, M. R. RAEKALLIO, E. K. KUUSELA, ja O. M. VAINIO. 2011. "The effects of increasing doses of MK-467, a peripheral alpha2-adrenergic receptor antagonist, on the cardiopulmonary effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34(4): 332–37. doi:10.1111/j.1365-2885.2010.01242.x.
- Hubbell, J. a. E., ja W. W. Muir. 2006. "Antagonism of Detomidine Sedation in the Horse Using Intravenous Tolazoline or Atipamezole". *Equine Veterinary Journal* 38(3): 238–41. doi:10.2746/042516406776866408.
- Häggström, J., K. Hansson, C. Kvart, ja L. Swenson. 1992. "Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel in Sweden". *The Veterinary Record* 131(24): 549–53.
- Jacobson, Jake H., June A. Boon, ja Janice M. Bright. 2013. "An Echocardiographic Study of Healthy Border Collies with Normal Reference Ranges for the Breed". *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 15(2): 123–30. doi:10.1016/j.jvc.2012.12.005.
- Keene, Bruce W., Clarke E. Atkins, John D. Bonagura, Philip R. Fox, Jens Häggström, Virginia Luis Fuentes, Mark A. Oyama, ym. 2019. "ACVIM Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33(3): 1127–40. doi:10.1111/jvim.15488.
- Kellihan, H.B., R.L. Stepien, K.M. Hassen, ja L.J. Smith. 2015. "Sedative and Echocardiographic Effects of Dexmedetomidine Combined with Butorphanol in Healthy Dogs". *Journal of Veterinary Cardiology* 17(4): 282–92. doi:10.1016/j.jvc.2015.08.008.
- Kuusela, E., M. Raekallio, M. Anttila, I. Falck, S. Mölsä, ja O. Vainio. 2000. "Clinical Effects and Pharmacokinetics of Medetomidine and Its Enantiomers in Dogs". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23(1): 15–20. doi:10.1046/j.1365-2885.2000.00245.x.
- Kuusela, E., O. Vainio, A. Kaistinen, S. Kobylin, ja M. Raekallio. 2001. "Sedative, Analgesic, and Cardiovascular Effects of Levomedetomidine Alone and in Combination with Dexmedetomidine in Dogs". *American Journal of Veterinary Research* 62(4): 616–21. doi:10.2460/ajvr.2001.62.616.
- Lang, Roberto M., Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A. Pellikka, Michael H. Picard, ym. 2006. "Recommendations for Chamber Quantification". *European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 7(2): 79–108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014.

- Lord, P. f., K. Hansson, C. Carnabuci, C. Kvarn, ja J Häggström. 2011. "Radiographic Heart Size and Its Rate of Increase as Tests for Onset of Congestive Heart Failure in Cavalier King Charles Spaniels with Mitral Valve Regurgitation". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25(6): 1312–19. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00792.x.
- Marchesotti, Federica, Tommaso Vezzosi, Rosalba Tognetti, Francesca Marchetti, Valentina Patata, Barbara Contiero, Eric Zini, ja Oriol Domenech. 2019. "Left Atrial Anteroposterior Diameter in Dogs: Reference Interval, Allometric Scaling, and Agreement with the Left Atrial-to-Aortic Root Ratio". *The Journal of Veterinary Medical Science* 81(11): 1655–62. doi:10.1292/jvms.19-0240.
- Misbach, Charlotte, Hervé P. Lefebvre, Didier Concordet, Vassiliki Gouni, Emilie Trehieu-Sechi, Amandine M. P. Petit, Cécile Damoiseaux, ym. 2014. "Echocardiography and Conventional Doppler Examination in Clinically Healthy Adult Cavalier King Charles Spaniels: Effect of Body Weight, Age, and Gender, and Establishment of Reference Intervals". *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 16(2): 91–100. doi:10.1016/j.jvc.2014.03.001.
- Morrison, S. A., N. S. Moise, J. Scarlett, H. Mohammed, ja A. E. Yeager. 1992. "Effect of Breed and Body Weight on Echocardiographic Values in Four Breeds of Dogs of Differing Somatotype". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 6(4): 220–24. doi:10.1111/j.1939-1676.1992.tb00342.x.
- Murrell, Joanna C, ja Ludo J Hellebrekers. 2005. "Medetomidine and Dexmedetomidine: A Review of Cardiovascular Effects and Antinociceptive Properties in the Dog". *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32(3): 117–27. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00233.x.
- O'Leary, C. A., ja I. Wilkie. 2009. "Cardiac Valvular and Vascular Disease in Bull Terriers". *Veterinary Pathology* 46(6): 1149–55. doi:10.1354/vp.06-VP-0230-O-FL.
- Olsen, L. H., M. Fredholm, ja H. D. Pedersen. 1999. "Epidemiology and Inheritance of Mitral Valve Prolapse in Dachshunds". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13(5): 448–56. doi:10.1892/0891-6640(1999)013<0448:eaiomv>2.3.co;2.
- Peddle, Gordon D., Gretchen E. Singletary, Caryn A. Reynolds, Dennis J. Trafny, Maggie C. Machen, ja Mark A. Oyama. 2012. "Effect of Torsemide and Furosemide on Clinical, Laboratory, Radiographic and Quality of Life Variables in Dogs with Heart Failure Secondary to Mitral Valve Disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 253–59. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.003.
- Pedersen, H. D., K. A. Lorentzen, ja B. O. Kristensen. 1999. "Echocardiographic Mitral Valve Prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: Epidemiology and Prognostic Significance for Regurgitation". *The Veterinary Record* 144(12): 315–20. doi:10.1136/vr.144.12.315.
- Pypendop, Bruno H., ja John P. Verstegen. 1998. "Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study". *Veterinary Surgery* 27(6): 612–22. doi:10.1111/j.1532-950X.1998.tb00539.x.
- Restitutti, F., M. Raekallio, M. Vainionpää, E. Kuusela, ja O. Vainio. 2012. "Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist". *The Veterinary Journal* 193(2): 481–85. doi:10.1016/j.tvjl.2011.12.010.

- Reynolds, Caryn A., Dorothy Cimino Brown, John E. Rush, Philip R. Fox, Thaibihn P. Nguyenba, Linda B. Lehmkuhl, Sonya G. Gordon, ym. 2012. "Prediction of First Onset of Congestive Heart Failure in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The PREDICT Cohort Study". *Journal of Veterinary Cardiology* 14(1): 193–202. doi:10.1016/j.jvc.2012.01.008.
- Riviere, J. Edmond (Jim Edmond), ja Mark G. Papich. 2017. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Incorporated.
- Rolfe, Nicole G, Carolyn L Kerr, ja Wayne N McDonell. 2012. "Cardiopulmonary and sedative effects of the peripheral α 2-adrenoceptor antagonist MK 0467 administered intravenously or intramuscularly concurrently with medetomidine in dogs". *American journal of veterinary research* 73(5): 587–94. doi:10.2460/ajvr.73.5.587.
- Sa, Burton, Lemke Ka, Ihle Sl, ja Mackenzie Al. 1997. "Effects of Medetomidine on Serum Insulin and Plasma Glucose Concentrations in Clinically Normal Dogs". *American journal of veterinary research* 58(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9401696/> (12. maaliskuuta 2023).
- Sagnella, G. A., ja G. A. MacGregor. 1984. "Physiology: Cardiac Peptides and the Control of Sodium Excretion". *Nature* 309(5970): 666–666. doi:10.1038/309666a0.
- Sargent, Julia, Ruthnea Muzzi, Rajat Mukherjee, Sharlene Somarathne, Katherine Schranz, Hannah Stephenson, David Connolly, David Brodbelt, ja Virginia Luis Fuentes. 2015. "Echocardiographic Predictors of Survival in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 17(1): 1–12. doi:10.1016/j.jvc.2014.11.001.
- Scheinin, M., ja D. A. Schwinn. 1992. "The Locus Coeruleus. Site of Hypnotic Actions of Alpha 2-Adrenoceptor Agonists?" *Anesthesiology* 76(6): 873–75. doi:10.1097/0000542-199206000-00001.
- Silverberg, A. B., S. D. Shah, M. W. Haymond, ja P. E. Cryer. 1978. "Norepinephrine: Hormone and Neurotransmitter in Man". *The American Journal of Physiology* 234(3): E252-256. doi:10.1152/ajpendo.1978.234.3.E252.
- Sinclair, Melissa D. 2003. "A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice". *The Canadian Veterinary Journal* 44(11): 885–97.
- Sinclair, Melissa D, Michael R O'Grady, Carolyn L Kerr, ja Wayne N McDonell. 2003. "The Echocardiographic Effects of Romifidine in Dogs with and without Prior or Concurrent Administration of Glycopyrrolate". *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30(4): 211–19. doi:10.1046/j.1467-2995.2003.00122.x.
- Swenson, L., J. Häggström, C. Kvart, ja R. K. Juneja. 1996. "Relationship between Parental Cardiac Status in Cavalier King Charles Spaniels and Prevalence and Severity of Chronic Valvular Disease in Offspring". *Journal of the American Veterinary Medical Association* 208(12): 2009–12.
- Trafny, Dennis J., Lisa M. Freeman, Barret J. Bulmer, John M. MacGregor, John E. Rush, Kathryn M. Meurs, ja Mark A. Oyama. 2012. "Auscultatory, Echocardiographic, Biochemical, Nutritional, and Environmental Characteristics of Mitral Valve Disease in Norfolk Terriers". *Journal of Veterinary Cardiology: The Official Journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 14(1): 261–67. doi:10.1016/j.jvc.2011.10.002.

- Turunen, Heta, Marja Raekallio, Juhana Honkavaara, Johanna Jaakkola, Mika Scheinin, Sofia Männikkö, Heidi Hautajärvi, Rachel Bennett, ja Outi Vainio. 2020. "Effects of Intramuscular Vatinoxan (MK-467), Co-Administered with Medetomidine and Butorphanol, on Cardiopulmonary and Anaesthetic Effects of Intravenous Ketamine in Dogs". *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 47(5): 604–13. doi:10.1016/j.vaa.2020.05.008.
- Turunen, Heta, Marja R. Raekallio, Juhana M. Honkavaara, Flavia Restitutti, Ira J. Kallio-Kujala, Magdy Adam, Katri Nevanperä, ym. 2019. "Cardiovascular and Sedation Reversal Effects of Intramuscular Administration of Atipamezole in Dogs Treated with Medetomidine Hydrochloride with or without the Peripheral α_2 -Adrenoceptor Antagonist Vatinoxan Hydrochloride". *American Journal of Veterinary Research* 80(10): 912–22. doi:10.2460/ajvr.80.10.912.
- Vainio, O., T. Vähä-Vahe, ja L. Palmu. 1989. "Sedative and Analgesic Effects of Medetomidine in Dogs". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 12(2): 225–31. doi:10.1111/j.1365-2885.1989.tb00664.x.
- Virtanen, R., J. M. Savola, ja V. Saano. 1989. "Highly Selective and Specific Antagonism of Central and Peripheral Alpha 2-Adrenoceptors by Atipamezole". *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie* 297: 190–204.
- Välimäki, E., H. Leppänen, H. Turunen, M. Raekallio, ja J. Honkavaara. 2024. "The impact of intravenous medetomidine and vatinoxan on echocardiographic evaluation of dogs with stage B1 mitral valve disease". *Journal of Veterinary Cardiology* 54: 7–17. doi:10.1016/j.jvc.2024.04.003.
- Wang, Hsien-Chi, Cih-Ting Hung, Wei-Ming Lee, Kui-Ming Chang, ja Kuan-Sheng Chen. 2016. "EFFECTS OF INTRAVENOUS DEXMEDETOMIDINE ON CARDIAC CHARACTERISTICS MEASURED USING RADIOGRAPHY AND ECHOCARDIOGRAPHY IN SIX HEALTHY DOGS: Dexmedetomidine Induced Cardiomegaly in Dogs". *Veterinary Radiology & Ultrasound* 57(1): 8–15. doi:10.1111/vru.12305.
- Wess, Gerhard, Alexander Bauer, ja Antonia Kopp. 2021. "Echocardiographic Reference Intervals for Volumetric Measurements of the Left Ventricle Using the Simpson's Method of Discs in 1331 Dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(2): 724–38. doi:10.1111/jvim.16089.