
Hjärtsjukdom och hjärtsvikt hos hund och katt

– Bakgrundsdokumentation

Denna artikel publicerad under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript.

Jens Häggström

Introduktion

Hjärtsjukdomar är en relativt vanlig anledning till veterinärvård och dödsfall hos hund och katt. Försäkringsstatistik visar att hjärtsjukdomar är den tredje vanligaste dödsorsaken hos hund, efter tumörsjukdomar och traumatiska skador (1). Frekvens och typ av hjärtsjukdom varierar avsevärt mellan olika raser och mellan hund och katt. Hjärtsjukdomar kan uppträda som primära sjukdomar men de kan även vara sekundära till andra sjukdomar. Således kan t.ex. hjärtmuskelinflammation utvecklas som en följd till andra sjukdomar som magsäcksvridning och livmoder-inflammation. Hjärtsjukdomar indelas i medfödda hjärtfel, dvs. att individen föds med en missbildning i hjärtat eller i de stora artärerna, och i förvärvade, dvs. att individen utvecklar sjukdomen efter födelsen. Man räknar med att de flesta medfödda hjärt-sjukdomarna är ärftliga. Detsamma gäller även vissa av de förvärvade hjärt-sjukdomarna. Hjärt-sjukdomar kan leda till att djuret visar sjukdomstecken, men det är viktigt att komma ihåg att hjärt-sjukdomar kan vara asymtomatiska, dvs. att inga uppenbara sjukdomstecken föreligger. Detta kan bero på att hjärtfelet inte är tillräckligt allvarligt för att ge några större effekter på cirkulationen. Det är sålunda viktigt att inse att hjärt-sjukdom inte är liktydigt med hjärt-svikt. Sjukdomstecken som utvecklas till följd av en underliggande hjärt-sjukdom varierar i karaktär och svårighetsgrad mellan olika typer av hjärt-sjukdomar. Upptäckten av ett hjärtfel hos en hund eller katt leder ofta till problem för djurägare och veterinärer. När det gäller djurägare uppstår frågan hur sjukdomen påverkar djuret och vad som förväntas hända djuret i framtiden. Därför behöver djurägaren utbildning och information om hjärtfelets typ och hur den vanliga utvecklingen av sjukdomen brukar te sig. För veterinären uppstår frågan om sjukdomen skall behandlas eller inte samt om sjukdomen leder till problem vid sedering/anestesi, t.ex. för tandsanering. Således är det viktigt att veterinären har kunskap om hur sjukdomen diagnostiseras samt sannolikt sjukdoms-förlopp och möjliga behandlingsstrategier.

Etiologi

De vanligaste typerna av hjärt-sjukdom som förekommer hos hund och katt är förvärvade. Uppskattningvis utgör de förvärvade hjärt-sjukdomarna 80–85 % av alla fall av hjärt-sjukdom hos hund (2). De vanligaste förvärvade hjärt-sjukdomarna hos hund är myxomatös degeneration av mitralisklaffen, s.k. kronisk hjärtklaffsdegeneration eller endokardos, samt idiopatisk dilaterad kardiomyopati (2). Motsvarande uppskattning av prevalens finns inte tillgängliga hos katt, men fallserier pekar på en prevalens mellan 5 och 8 % av kardiomyopati, av vilka en majoritet utgjordes av hypertrofisk kardiomyopati.(2) Inom vissa raskattspopulationer kan prevalensen hypertrofisk kardiomyopati vara upp till 15 % (3). Det bör påpekas att även om koronarkärlssjukdom förekommer hos hund och katt, är denna sjukdom mycket ovanligare hos dessa djur än hos människa, och när den förekommer är den i princip uteslutande orsakat av arteriosklerosförändringar i kärlväggarna, inte ateroskleros (4).

Myxomatös degeneration

Myxomatös degeneration (kronisk hjärtklaffsdegeneration eller endokardos) är den vanligaste hjärt-sjukdomen hos hund (2,5). Den förekommer vanligtvis hos små till medelstora hundraser men kan även förekomma hos större hundar. Företrädesvis äldre hundar drabbas av sjukdomen som är något mer förekommande hos hanhundar (5). Vanligtvis uppträder sjukdomen från fyra till fem års ålder och uppåt. Sjukdomen förekommer oftare hos vissa hundraser än andra. Således är cavalier King Charles Spaniels, tax och pudel drabbade hundraser (6). Sjukdomen innebär att progressiva skador utvecklas på de stora segelklaffarna som sitter mellan förmak och kammare (mitralis- och trikuspidalklaffarna). Dessa skador leder till att klaffarna blir insufficianta och blod regurgiteras tillbaka till förmaken då hjärtat kontraherar sig. Eftersom trycket i vänster kammare är högre än i höger kammare innebär det att detta läckage är viktigare än det som föreligger på höger sida. Detta läckage kan relativt enkelt påvisas genom detektion av ett blåsljud med hjälp av stetoskop eller genom påvisande

av klaffotätheten med hjälp av ultraljud. I och med att klaffskadorna blir mer omfattande kommer klaffläckaget öka med tiden vilket leder till att hunden utvecklar en hjärtförstoring som kan identifieras med hjälp av röntgen- eller ultraljudsundersökning. Myxomatös hjärtsklaffsdegeneration är en uttalat kronisk sjukdom. Den utvecklas vanligtvis hos medelålders till gamla hundar under loppet av år. Det tar sedan ofta år för skadorna på klaffarna att bli så allvarliga att hunden visar sjukdomstecken, dvs. hjärtsvikt. Med adekvat insatt behandling kan hunden leva ett bra hundliv länge, ibland även upp till två och tre år efter insättandet av sjukdomstecken. Det finns idag ingen behandling som har visat sig stoppa eller utöva en profylaktisk effekt av klaffskadorna (6). Den underliggande orsaken till klaffskadorna är idag inte känd. Det finns flera saker som pekar åt att det kan röra sig om en defekt i bindväven (klaffar är till stor del uppbyggda av bindväv). Denna eventuella defekt skulle kunna leda till att bindväven blir mindre tålig mot mekaniska belastningar. Det är idag dock bevisat att ärftliga faktorer föreligger för en hunds disposition att utveckla klaffskadorna (5). Nedärkning av sjukdomen följer inte det mönster som kan ses vid s.k. enkel recessiv eller dominant nedärkning. Däremot stämmer nedärkningsmönstret med vad som ses vid sjukdomar där flera gener är inblandade, s.k. polygen nedärkning (5). Dessa fynd har väsentligt bidragit till upprättandet av ett avelsprogram för att minska frekvensen av kronisk klaffdegeneration inom rasen cavalier King Charles spaniel.

Kardiomyopati

Kardiomyopati är ett samlingsnamn för sjukdomar som drabbar själva hjärtmuskeln till skillnad från kronisk klaffdegeneration som drabbar hjärtats klaffar. Hjärtmuskelsjukdomar kan indelas i primära och sekundära hjärtmuskelsjukdomar, där de förra omfattar sjukdomar som uppstår primärt i hjärtat, ofta utan känd orsak, medan de senare orsakas av t.ex. inflammationer, gifter, ämnesomsättningsrubbnings eller förändringar i blodcirkulationen. Primära hjärtsjukdomar kan i sin tur indelas i dilaterad kardiomyopati (DCM), där hjärtmuskeln sammandragningsförmåga är starkt nedsatt (7), och hypertrofisk respektive restriktiv kardiomyopati (HCM resp. RCM), där hjärtats förmåga att fyllas mellan hjärtslagen är nedsatt (3). Arytmogena former av kardiomyopati föreligger hos vissa hundraser (boxer och doberman) där drabbade individer främst lider av ventrikulära tachyarytmier samt plötslig hjärtdöd (8). Dilaterad kardiomyopati är den vanligast förekommande formen av hjärtmuskelsjukdom hos hundar, och många olika medelstora och stora hundraser drabbas, men i enstaka fall även små hundar (2,7). Det är idag ej känt exakt vad som orsakar hjärtmuskelsjukdomen DCM, trots att stora resurser har satsats på forskning kring denna sjukdom då den även drabbar människor, men det finns

anledning att misstänka att vissa familjära former är orsakade av mutationer i gener som kodar för viktiga myocytproteiner i cytoskelettet (9). Dilaterad kardiomyopati förekommer även hos katt, men förekomst av denna sjukdom har drastiskt reducerats sedan upptäckten att DCM hos katt ofta orsakas av nutritionell brist av aminosyran taurin (3). Denna upptäckt ledde sedermera till att i princip allt kommersiellt kattfoder idag kompletteras med taurin. Den vanligaste hjärtsjukdomen hos katt är HCM vilket leder till en symmetrisk eller asymmetrisk hypertrofi av kammarmuskulaturen (3). Beroende på grad och lokalisering av förtjockningen leder sjukdomen till en nedsatt diastolisk funktion, med påföljande förmaksdilatation, men ibland även till en förtångning av vänster kammars utflöde (3). Vanliga komplikationer hos katter med HCM omfattar utveckling av hjärtsvikt och tromboembolism där predilektionsstället är aortabifurkationen (3). Restriktiv kardiomyopati är mindre vanligt förekommande hos katt och kännetecknas av ett myokardium som oftast har normal tjocklek men med en ökad stelhet, som i de flesta fall orsakas av myokardfibros (3). Såväl DCM som HCM, förekommer i familjära former där sjukdomen nedärvs som ett autosomt dominant anlag och genetiska mutationer av gener som kodar för sarkomerproteiner misstänks orsaka sjukdomen i dessa fall (3). För att ställa den kliniska diagnosen primär kardiomyopati (DCM, HCM eller RCM) krävs ekokardiografi och exkludering av sjukdomar som kan leda till sekundär kardiomyopati. För att fastställa definitivt diagnos krävs ofta histologisk undersökning av myokardiet.

Hjärtsvikt

Hjärtsjukdom leder ofta till varierande grad av nedsatt pumpfunktion (cardiac output) beroende på sjukdomsorsak. Initialt, vid mindre sjukdomsgrad, yttrar sig detta i en nedsatt förmåga att förse kroppen med adekvat genomblödning vid fysiologisk stress (t.ex. arbete), men på sikt utvecklas ofta mer påtaglig hjärtsvikt. Detta tillstånd karakteriseras av sjukdomstecken som uppkommer från stasade och dåligt perfunderade organ (10). Ju allvarligare nedsättningen i hjärtats pumpförmåga är, desto svårare har hjärtat att förse kroppen med blod även under fysisk aktivitet som innebär minimala ökningarna i metaboliska behov. Kroppen strävar efter att "normalisera" den uppkomna situationen genom att en rad olika kompensationsmekanismer aktiveras (10). Den nedsatta pumpförmågan möts av kompensatoriska mekanismer med ursprung framför allt från hjärtat, njurarna, centrala nervsystemet och kärlbädden. Dessa mekanismer påverkas av en kaskad av neurohumorala och endokrina faktorer (11). Under en varierande tidsrymd, beroende på sjukdomsgrad, lyckas ofta djuret att kompensera för den nedsatta hjärtfunktionen. Slutligen inträder emellertid ofta sjukdomstecken på hjärtsvikt. Behandlingen av detta tillstånd har varit,

och är fortfarande i stor utsträckning, symtomatisk. Framgångsrik terapeutisk strategi kräver kunskap om patofysiologin, dvs. vad som händer i kroppen, och hur vi kan motverka det negativa händelseförloppet vid hjärtsvikt (12,13).

Hjärtsvikt definieras som ett tillstånd när det kardiovaskulära systemet inte kan cirkulera tillräckligt med blod för att möta kroppens metaboliska behov eller då blodet stockas i vener eller kapillärbädd (se behandlingsrekommendation Figur 1 och 2, sid 6), vilket leder till att individen uppvisar ett komplex av sjukdomstecken (10,12,14). Dessa tecken är orsakade av en dålig hjärtfunktion och leder till en nedsatt livskvalitet och/eller livslängd.

Oberoende av typen av underliggande sjukdom, leder det till följande:

1. Nedsatt cardiac output (CO)
2. Tendens till sänkt arteriellt blodtryck, vilket motverkas av ökad kärlresistens
3. Ökat venöst och kapillärt blodtryck

Dessa tillstånd varierar dock i inbördes betydelse mellan olika hjärtsjukdomar.

Hjärtsvikt indelas beroende på vilken del av hjärtat som drabbats primärt. Vid *vänstersidig hjärtsvikt* ses stas i lungkretsloppet och sänkt vänstersidig cardiac output. Detta tillstånd leder oftast till lungödem och varierande grad av trötthet och arbetsinsufficiens (10,12,14).

Vid *högersidig hjärtsvikt* ses stas i stora kretsloppet vilket yttrar sig genom stas av bukorgan, ascites, hydrotorax och hydropercard (10,12,14). Hydrotorax anses i vissa fall, framför allt hos katt, kunna orsakas av en vänstersidig hjärtsvikt, eftersom pleura delvis försörjs av lungkretsloppet. Perifera extremitetsödem (vanligt fynd hos människor) är mycket sällsynta hos smådjur.

Uppdelningen av hjärtsvikt mellan höger och vänster sida är inte alltid tydlig. Vissa sjukdomar som dilaterad kardiomyopati och kronisk klaffdegeneration drabbar ofta hjärtats bägge sidor och kan därför ge *dubbelsidig hjärtsvikt*, medan andra sjukdomar som aortastenosen kan vara specifikt lokaliserade till en sida (10,12,14). Det är dock viktigt att komma ihåg att hjärtats delar är seriekopplade, så att en nedsatt funktion i ena kammaren påverkar den andra. Vänstersidig hjärtsvikt med lungstas och lungödem innebär t.ex. ett motstånd för höger kammare att tömma sig i lungartären.

Om svikten är *akut* hinner inte kompensationsmekanismer aktiveras för att kompensera den nedsatta pumpfunktionen (10,12,14). De vanligaste situationerna när det inträffar är vid massiv ruptur av chordae tendineae till följd av kronisk klaffdegeneration, hjärttamponad, vissa fall av dilaterad kardiomyopati och hypertrofisk kardiomyopati, samt vid takarytmier som kan uppkomma primärt vid hjärtsjukdom, men även sekundärt vid andra sjukdomar, t.ex. mag-säcksvridning. I de flesta fall är förloppet dock

mer *kroniskt* dvs. den underliggande hjärtsjukdomen progredierar så långsamt att kroppens kompensationsmekanismer hinner aktiveras. Därmed kommer dessa att bidra till de kliniska tecken som ses på djuret.(10,12,14) Vanliga underliggande orsaker till detta tillstånd är kronisk klaffdegeneration, dilaterad kardiomyopati och vissa medfödda hjärtfel.

Patofysiologi

När hjärtat sviktar, dvs. ej kan förse perifera vävnader med adekvat perfusion, aktiveras en rad olika kompensatoriska mekanismer för att bibehålla kroppens homeostas. Kroppen prioriterar bibehållande av blodtryck och perfusion i de centrala organen över allt annat. Därför kan det, förenklat, sägas att effekterna av kompensationsmekanismer är:(10,12,14)

1. Perifer arteriell vasokonstriktion
2. Omdistribuering av blod till centralt liggande organ, dvs. hjärta, njurar, CNS och lever
3. Vätskeretention i njurarna för att öka blodvolymen.

Kroppen svarar på den försämrade hjärtfunktionen på ett liknande sätt som sker vid volymsdeficiter, t.ex. vid massiva blödningar. Den ökade blodvolymen och omdistribueringen av blodet leder emellertid till en ökad belastning för det sjuka hjärtat och en "ond cirkel" inträder. En rad olika nervösa och hormonella faktorer, s.k. neuroendokrina faktorer, bidrar till detta händelseförlopp. De neuroendokrina faktorerna motverkar till viss del varandra och det föreligger under normala förhållanden en jämvikt, t.ex. mellan vasokonstriktiva och vasodilatatoriska faktorer (15). Detta beskrivs som en normal neurohormonell profil. Vid hjärtsvikt är den neurohormonella profilen förändrad, vilket anses bidra till utvecklingen av hjärtsvikt.

Sympatiska nervsystemet och katekolaminer

När hjärtminutvolymen sjunker registreras detta av tryckreceptorer ute i kärlsystemet och det sker en ökning av aktiviteten i det sympatiska nervsystemet och en motsvarande dämpning av aktiviteten i det parasympatiska (16). Det sker en frisättning av katekolaminer, framför allt adrenalin (kommer enbart från binjure) och noradrenalin (kommer från ett flertal ställen) (16). Detta leder till ett flertal märkbara effekter i hjärtat:

1. Ökad hjärtfrekvens
2. Ökad kontraktionskraft hos myokardiet (ökad inotropi)
3. Minskad avslappning av myokardiet i diastole (lusitropi)

Aktiveringen av baroreceptorreflexen är sålunda en kompensatorisk mekanism för att bibehålla adekvat blodtryck och perfusion. På sikt kommer emellertid den ökade baroreceptoraktiviteten att leda till negativa effekter. Kronisk aktivering leder nämligen

till en desensibilisering av baroreceptorreflexen (eftersom baroreceptorerna är kroniskt aktiverade). Detta leder till en kroniskt förhöjd hjärtfrekvens. När hjärtfrekvensen och kontraktiliteten ökar, ökar också syrgaskonsumtionen i hjärtat vilket ytterligare ökar diskrepansen mellan syrebehov och syretillgång. Den minskade lusitropin leder till att hjärtats relaxation påverkas negativt (17). Detta inverkar givetvis också menligt på perfusionen av myokardiet. Den ökade aktiviteten i det sympatiska nervsystemet medför även en perifer vasokonstriktion både på den arteriella och fram för allt på den venösa sidan. Den arteriella vasokonstriktionen leder till en ökad perifer resistens och hjärtats tömning av blod ut i aorta försvåras, s.k. ökad afterload. Den venösa vasokonstriktionen leder till ett ökat venöst fyllnadstryck i hjärtat, dvs. en ökning i preload (16). Båda dessa mekanismer leder till en ökad belastning och en ökad syrgaskonsumtion för det sjuka hjärtat, vilket anses medföra negativa effekter på sikt.

Renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

När hjärtats minutvolym sjunker registreras detta av ett sinnrikt arrangemang av celler som är belägna i den juxtaglomerulära apparaten (18). Sänkningen leder till att enzymet renin insöndras och detta utgör det första (och hastighetsreglerande) steget i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom att renin katalyserar reaktionen där angiotensinogen blir angiotensin-I. RAAS-aktiveringen är mest påtaglig vid akut svikt. Ute i kärlbäddens endotelceller finns enzymet angiotensin convertizing enzyme (ACE) som katalyserar reaktionen där angiotensin-I omvandlas till angiotensin-II. Den senare besitter ett flertal viktiga effekter utöver den kraftiga vasokonstriktion som den stimulerar. Angiotensin-II har effekter på njurfunktionen, centrala nervsystemet och på endokrina organ förutom en direkt effekt på hjärtat. Sammanfattningsvis kan det sägas att substansen stimulerar retention av salt och vatten, dels genom direkt effekt på njuren, och dels genom att den stimulerar insöndring av aldosteron och vasopressin (ADH) (18). Vidare stimulerar angiotensin-II ökad törst genom effekter på centrala nervsystemet. Den ökade vätskeretentionen leder till en ökning av extracellulärvolymen och blodvolymen, vilket givetvis medför en ökad arbetsbelastning för hjärtat och ökar ödemtendensen (10,12,14). Vidare har det påvisats att angiotensin-II har tillväxtbefrämjande effekter på myokardiet, och att aldosteron kan ha en direkt myokardtoxisk effekt (19).

Natriuretiska peptider

Under utvecklingen av hjärtsvikt sker även en aktivering av faktorer som motverkar de faktorer som stimulerar vasokonstriktion och vätskeretention (20). En viktig sådan är de natriuretiska peptiderna. Dessa

utgör en familj av närbesläktade peptider som stimulerar till vasodilatation, natriures och en hämning av RAAS-systemet (20). Den första av dessa peptider som upptäcktes var atrial natriuretic peptide (ANP). Detta hormon påvisades i myocyterna i förmaken hos däggdjur och insöndring sker som respons till uttänjning av förmaken, dvs. ökat venöst fyllnadstryck (21). Kort därefter kunde det fastställas att kraftigt förhöjda nivåer av detta hormon föreligger vid hjärtsvikt hos människa såväl som djur (22,23). Senare kunde det fastställas att hormonet tillhör en familj av närbesläktade peptidhormoner som syntetiseras i de flesta organ (21). Upptäckten av dessa peptider har medfört forskning angående möjligheterna att hämma RAAS, förhindra vasokonstriktion och stimulera natriures. Substanser som hämmar nedbrytning av natriuretiska peptider (dvs. ökar cirkulerande nivåer av hormoner) har blivit testade i kliniska prövningar dock utan att nå fram till registrering (20). Däremot har studier visat att mätningar av koncentrationer av natriuretiska peptider har gott diagnostiskt och prognostiskt värde hos både hund och katt med myxomatös degeneration eller kardiomyopati (DCM och HCM) (24,25). Detta innebär att mätning av dessa peptider i framtiden kan komma att användas för att snabbt ge information om huruvida sjukdomstecken hos en hund eller katt är orsakat av hjärtsjukdom eller inte.

Behandlingsprinciper

Det finns idag, med få undantag, inte någon behandling som åtgärdar grundorsaken till de vanligaste hjärtsjukdomar hos hund och katt. Till undantagen kan räknas att dilaterad kardiomyopati hos katt och enstaka fall hos hund kan behandlas med på taurin- (hund och katt) och karnitin- (hund) supplementering (26,27). Vidare kan vissa kongenitala hjärtsjukdomar såsom persisterande ductus arteriosus (PDA) och pulmonalisstenos korrigeras med invasiva ingrepp (28). När det gäller övriga sjukdomar har ingen behandling visat sig ha en preventiv eller profylaktisk effekt för att motverka insättande klinisk sjukdom. Behandlingen inriktas sålunda ofta på att lindra sjukdomstecknen när dessa uppkommer och öka livskvaliteten.

Diuretika

Diuretika utgör grundpelaren för all behandling av hjärtsvikt hos hund och katt. Vid hjärtsvikt sker en vätskeretention i njurarna som är medierad av ett flertal faktorer såsom aldosteron och vasopressin (ADH). Det vätskeutträde som föreligger i lungor eller buk skulle inte kunna evakueras utan dessa läkemedel (annat än tillfälligt genom centes vid vissa fall) och därför är de livsuppehållande för hundar och katter som lider av hjärtsvikt (13,29). Substanserna är verksamma genom att de motverkar effekterna av den blodvolymsökning som inträffar vid hjärtsvikt. Vidare un-

derlättnar diuretika hjärtats funktion genom att minska det förhöjda venösa och kapillära trycken, vilket reducerar tendensen för ödembildning och minskar det venösa fyllnadstrycket i hjärtat. Även vid grava fall av hjärtsvikt kan ödemet helt resorberas efter en intensiv diuretikabehandling (13,29). Idag används huvudsakligen två olika typer av diuretika: loopdiuretika (furosemid) och aldosteronantagonister (spironolakton). Furosemid verkar i nefronet genom att hämma återupptaget av elektrolyter i Henleys slynga samt i de distala tubuli. Spironolakton verkar i distala tubuli genom att kompetitivt binda till aldosteronreceptorer. Loopdiuretika är kaliumslösande, dvs. även kalium utsöndras tillsammans med natrium och vatten, medan spironolakton är ett kaliumsparande diuretikum. Diuretikabehandling i överdos till djur som ej orkar kompensera med ökat vätskeintag, kan ge biverkningar. Blodvolymen kan minska till en sådan grad att det utvecklas en kardiogen chock eller att filtrationstrycket i njuren reduceras till så att prerenal azotemi utvecklas (13,29). Vid långtidsbehandlingar med ”normala” doser kan lindriga grader av prerenal azotemi utvecklas utan att några märkbara förändringar kan iaktas i hundens beteende. Rubbningar i elektrolytbalansen sker ofta av varierande grad vid diuretikabehandling. Loopdiuretika leder beroende på dos ofta till sänkta serumnivåer av kalium. Dock ses sällan klinisk relevant hypokalemi hos hund. Katter däremot förefaller vara väsentligt mer känsliga för hypokalemi. Höga doser loopdiuretika leder till kraftig RAAS-aktivering.

Spironolakton är olämpligt förstahandsval vid behandling av hjärtsvikt, dels på grund av att det ensamt är ett svagt diuretikum, och dels på grund av att det kan ge upphov till hyperkalemi, även om den senare biverkningen förefaller vara ovanlig hos hund (13,29). När preparatet insätts som komplement till pågående loopdiuretikabehandling ses ofta mycket god effekt, eftersom en synergistisk verkan föreligger med loopdiuretika (furosemid). Risken för hyperkalemi är i dessa fall även reducerad, eftersom loopdiuretika strävar att sänka kaliumnivåer i blodet medan spironolakton har motsatt effekt.

I de fall att önskvärd diuretisk effekt uteblir vid kombinationsbehandling med furosemid och spironolakton kan insättande av tiaziddiuretika övervägas. Aktuella patienter är ofta de med grav hjärtsvikt där tolerans mot annan diuretika har utvecklats. Tiaziddiuretika är, i likhet med spironolakton, ett relativt svagt diuretikum som monoterapi. I kombination med furosemid och spironolakton erhålls en mer total blockad av nefronet genom att tiaziddiuretikumet har verkan bland annat i proximala tubuli genom att hämma enzymet karbanhydras.

ACE-hämmare

Kunskapen och synen på dessa substanser har drastiskt ändrats under de senaste tio åren. Från att ha varit ett supplement till annan pågående hjärtsviktbehand-

ling, anses de idag vara ett baspreparat vid hjärtsvikt. Orsaken till denna utveckling är att de goda resultat som preparaten uppvisat i stora kliniska studier hos människa (30). Även hos hund har effekter påvisats i kliniska studier, dock ej med samma entydiga resultat (31–34). Det har dock visats i två olika kliniska studier att ACE-hämmare förlänger överlevnaden hos hundar med myxomatös degeneration när de används som komplement till annan pågående hjärtsviktsbehandling (31,34). ACE-hämmare ansågs till början utöva sin viktigaste effekt genom att verka dilatande både på artärer och vener. Det har emellertid visat sig att dessa läkemedel besitter ett flertal effekter varav vasodilatation är en. Med den doseringsregim som är användbar i klinisk verksamhet är oftast den kärldilaterande effekten ej utpräglad, och biverkningar i form av hypotension ovanligt, eftersom denna effekt är helt beroende av aktiviteten i RAAS innan behandlingen påbörjas (13,29). Ju högre aktiviteten är desto mer uttalad effekt. Vid hjärtsviktsbehandling med diuretika utgör ACE-hämmare ett värdefullt tillskott då den hämmar den reflektoriska aktivering av RAAS som sker (35). Detta leder till att dessa substanser initialt minskar behovet av diuretika, eftersom tendensen till vätskeretentionen minskar, men även för att kärlbädden inte kontraheras (35). Genom att andra enzymer t.ex. kymaser (36), tar över ACEs roll att omvandla angiotensin I till angiotensin II samt att sjukdomen progredierar, måste dosen av furosemid gradvis höjas.

Det finns flera olika ACE-hämmare godkända för veterinärmedicinskt bruk och de är relativt likvärdiga ur effektsynvinkel. De skillnader som finns är framför allt farmakokinetiska. Beroende på hur lång halveringstiden är behöver läkemedlen ges en eller två gånger per dag för att ACE ska vara hämmat hela dygnet. Vissa ACE-hämmare utsöndras huvudsakligen genom njurarna. För dessa kan dosen behöva sänkas till patienter med nedsatt njurfunktion. Frekvensen biverkningar är låg hos hund och katt vid behandling med ACE-hämmare (31–34). Som exempel kan nämnas hosta, som är en relativt vanlig biverkning hos människa, men är mycket ovanlig hos hund och katt.

Det finns idag inga bevis för att tidigt insättande av behandling med ACE-hämmare hos hundar med kronisk hjärtkläffsdegeneration utan kliniska och radiologiska tecken på hjärtsvikt förhindrar eller förskjuter händelseförloppet som leder till hjärtsvikt. En omfattande skandinavisk klinisk dubbelblind placebokontrollerad studie (”SVEP-studien”) är nyligen publicerad, vars syfte var att undersöka om ACE-hämmaren besitter profylaktiska egenskaper (37). Denna studie visar att ACE-hämmare inte har någon profylaktisk effekt mot hjärtsvikt eller hjärtdilatation.

Effekterna av angiotensin-II kan även hämmas genom att angiotensin-II blockeras på receptornivå av angiotensin-II-receptorblockerare. För närvarande

finns endast ett begränsat antal studier utförda på hund och katt och inga av dessa har involverat djur med spontant uppkommen hjärtsvikt. Det finns för närvarande inget som talar för att angiotensin-II-receptorblockerare har terapeutiska egenskaper hos hund och katt som ACE-hämmarna saknar.

Betablockerande substanser

Vid akut hjärtsvikt är patienterna beroende av de kompensatoriska reservmekanismer som träder i kraft när hjärtminutvolymen har fallit under acceptabla nivåer. *Betablockerande substanser är därför direkt olämpliga vid akut hjärtsvikt.* Dessa kompensatoriska mekanismer har emellertid skadliga långtidseffekter på myokardiet vid kronisk hjärtsvikt. Det är väl känt att blodkoncentrationerna av katekolaminer är förhöjda vid hjärtsvikt på grund av den ökade aktiviteten i det sympatiska nervsystemet och detta medför att syrgaskonsumtionen är ökad på grund av förhöjd hjärtfrekvens och ökad kontraktilitet (38). Detta ligger till grund för bruket av betareceptorantagonister vid hjärtsvikt som sätts in som komplement till annan medicinsk behandling då de kliniska tecknen på hjärtsvikt försvunnit. Effekt i form av ökad överlevnadstid har påvisats vid behandling av människor med kardiomyopati och hjärtsvikt (39). Beta-blockerande substanser kan vara oselektiva, dvs. blockerar både beta-1- eller beta-2-receptorer, men det finns även selektiva beta-1- eller beta-2-receptorantagonister.(39) Beta-1-receptorer finns huvudsakligen i myokardiet och medierar ökad hjärtfrekvens, kontraktilitet, AV-överledning och automaticitet hos hjärtmuskelceller (40). Beta-2-receptorer finns framför allt i kärlens och bronkväggarnas glatta muskulatur och medför vasorespektive bronkodilatation (40). Beta-blockerande substanser kan användas vid dilaterad kardiomyopati, vilken kan förefalla vara kontraindicerat med tanke på den sänkta kontraktiliteten (38). De skyddar emellertid myokardiet från kroniskt påslag av katekolaminer och sänker även hjärtfrekvensen så att syrgaskonsumtionen minskar (38). Betablockerande substanser kan även med fördel användas vid hypertrofisk kardiomyopati, förutsatt att inga tecken på hjärtsvikt föreligger (13,29). Syftet är flerfaldt dels sänks frekvensen och därmed syrebehovet och därmed risken för både förmaks- och kammararytmier, dels sänks tryckgradienten i vänster kammars utflöde vilket underlättar kammarens tömning och kammarens förmåga att relaxera ökar, vilket ökar den diastoliska fyllnaden i hjärtat och därmed slagvolymen. Betablockerande läkemedel får ej användas då lungödem föreligger eller då tecken på obstruktiv lungsjukdom föreligger. Oselektiv betablockad kan i dessa fall leda till en bronkokonstriktion/bronkospasm som är förödande vid dessa tillstånd.

Digoxin

Hjärtglykosider är mycket använda och gamla läkemedel. Digoxin har sedan länge varit förstahandsval vid hjärtsvikt hos hund (13,29). Hjärtglykosider verkar genom ett flertal olika mekanismer som anses vara ge positiva behandlingseffekter vid hjärtsvikt. Tidigare ansåg man att den positiva inotropa effekten var viktig vid behandling av dessa patienter, men senare forskning har visat att denna egenskap hos digoxin är relativt begränsad hos sjuka individer (13,29). Detta har gjort att användandet av digoxin på senare tid har blivit kontroversiellt (41). Både behovet och effektiviteten hos substansen har ifrågasatts. Det finns endast ett fåtal veterinärmediciska studier där effekterna av digoxin har studerats och inga kontrollerade kliniska prövningar har utförts hos hund eller katt. Dessutom har digoxin ett snävt terapeutiska fönster och därför sker lätt intoxication på grund av överdosering (13,29). Detta till trots finns det ändå utrymme för digoxin i behandlingen av många hjärtsviktpatienter. Digitalis utövar nämligen effekter på perifera baroreceptorer genom att de ställs på en lägre nivå, vilket leder till ett ökad vagal tonus. Den mest påtaliga effekten av detta är att hjärtfrekvensen sänks, dvs. negativ kronotropi (13,29). Den parasympatomimetiska effekten av digitalis kan, utöver hjärtfrekvenskontroll, vara av värde för att behandla förmaksarytmier (42).

Övriga inotropa substanser

Det har på senare tid utförts mycket forskning kring andra inotropa läkemedel än digitalisglykosider. Dessa substanser verkar genom en hämning av fosfodiesteras (amrinone, milrinone, pimobendan, levosimendan), som sympatomimetika (dopamin, dobutamin, salbutamol, terbutalin) eller är kalciumsensitiserande (pimobendan, levosimendan) (43). En del av dessa substanser, t.ex. milrinon, visade sig besitta mycket lovande egenskaper i de prekliniska studierna, men under de kliniska studierna hos människa visade sig de medföra en ökad mortalitet i försöksgruppen (44). Pimobendan (Vetmedin) som är en fosfodiesterashämmare (leder till vasodilatation) och även ökar myofilamentens känslighet för kalcium (leder till positiv inotropi) har kunnat uppvisa positiva kliniska resultat på hundar med hjärtsvikt framför allt vid kardiomyopati (45), men även vid valvulär insufficiens (46). Dessa studier har visat på mycket god effekt på symptomen och i många fall återgår hundarna till sitt normala beteende trots föreliggande hjärtsjukdom. Pimobendan har även visat sig ge en ökad livslängd hos dobermans med DCM i en dubbelblindstudie (45). Pimobendanbehandling av hundar med systolisk dysfunktion orsakat av DCM är idag relativt okontroversiellt. Däremot är pimobendans plats vid

behandling av hundar med valvulär mitralisinsufficiens mer kontroversiell. Det är väl känt att dessa hundar med tiden utvecklar en systolisk dysfunktion till följd av kronisk volymsöverbelastning, vilket indikerar att behandling med en positiv inotrop kan vara effektivt (6). Det är emellertid inte känt vid vilket stadium av sjukdomen detta utvecklas, eftersom systolisk funktion ofta är kliniskt svårt att bedöma vid mitralisinsufficiens (6). Experimentella studier pekar på att systolisk dysfunktion utvecklas vid ett relativt tidigt skede då det ej är möjligt att diagnostisera kliniskt (47,48). Typiskt för sjukdomen är nämligen att patienter har vigerösa kammarmarkontraktioner till följd av att kammaren har en ökat fyllnadstryck i kombination med att det är lätt för kammaren att tömma sig tillbaka till förmaket. Vid grav insufficiens kan upp till 75–85 % av kammarens slagvolym regurgiteras (49). Det är dock väl känt att myxomatös degeneration av segelklaffarna även omfattar chorda tendineae, och det är inte ovanligt att rupturer av mindre chordor inträffar när mitralisklaffen utsätts för kraftigast belastning under systole (50). Det finns sålunda en potentiell risk för ruptur av en större chorda vid behandling med en positiv inotrop, något som oundvikligen leder till en kraftigare insufficiens. Pimobendan är idag godkänt för veterinärmedicinskt bruk i Sverige med enda indikationen DCM hos hund, medan indikationen även omfattar valvulär mitralisinsufficiens hos hund i de flesta andra västeuropiska länder. För närvarande pågår en stor internationell klinisk studie (QUEST-studien), bland annat i Sverige, för att undersöka huruvida pimobendan förlänger livslängden hos hundar med grav valvulär mitralisinsufficiens orsakat av myxomatös degeneration. Det finns inga studier tillgängliga rörande dosering, säkerhet eller kliniska effekter av pimobendan vid behandling av katt med hjärtsjukdom.

Kalciumkanalsblockerande substanser

Genom att blockera flödet av kalcium över olika membran utövar kalciumkanalsblockerande substanser ett flertal olika effekter (13,29). De har en vasodilaterande effekt på kärlbädden men har även andra, för hjärtat, viktiga egenskaper. Effekterna på hjärtat omfattar negativ inotrop effekt, sänkning av hjärtfrekvensen, antiarytmisk effekt samt en möjlig minskning av hjärthypertrofi (13,29). Det senare har medfört att kalciumkanalsblockerande substanser används vid hypertrofisk kardiomyopati. Den negativa inotropa effekten kan vara till nackdel vid behandling av hypokontraktila tillstånd, t.ex. vid dilaterad kardiomyopati. Den hjärtfrekvenssänkande effekten av substanserna kan vara värdefull vid behandling av förmakstakykardier. Substanserna i gruppen verkar framförallt genom att förhindra inflödet av kalcium genom cellmembranet. De mest använda substanserna till hund och katt är verapamil och diltizem. Dessa båda skiljer sig kliniskt så till vida att verapamil

ger en mer uttalad effekt på hjärtat (negativ inotrop och negativ kronotrop effekt) medan diltizem framför allt påverkar kärlbädden (dilatation på arteriella sidan) (13,29).

Arteriella vasodilaterande substanser

Genom sin verkan på den arteriella sidan av kärlbädden ger dessa substanser en minskad perifer resistens och minskar därmed det motstånd (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Arteriella vasodilaterande substanser sänker blodtrycket vilket leder till en reflektorisk aktivering av RAAS, ökad hjärtfrekvens, och i vissa fall till prerenal azotemi och en tendens till vätskeretention (13,29,35). Därför bör dessa substanser ej användas utan samtidig diuretikabehandling. En tidigare ofta använd produkt inom veterinärmedicinen är hydralazin vilken numera ersatts av ACE-hämmare eftersom dessa är bättre dokumenterade och ger färre biverkningar. Dock används hydralazin undantagsvis vid akut vänstersidig kongestiv hjärtsvikt. Även pimobendan åstadkommer arteriell vasodilatation (45).

Venösa vasodilaterande substanser (nitrater)

Genom sin verkan på de stora venerna, kapacitanskärlen, leder nitrater till en minskning av det venösa fyllnadstrycket i hjärtat (minskning av preload). Detta kan jämföras med diuretika som också avlastar hjärtat genom ett minskat fyllnadstryck, men då genom en reduktion av totala blodvolymen. Denna typ av terapi är ej lämpad för långtidsbehandling, men kan vara verksamt för att häva akuta fall av hjärtsvikt med kraftiga ökningar i venöst fyllnadstryck, som vid lungödem orsakad av dilaterad kardiomyopati (13,29). Den vetenskapliga dokumentationen är främst baserad på studier i människa. Kunskapen om effekten hos hund och katt är begränsad och framför allt evidensbaserad. Toleransutveckling sker redan efter några dagar varför effekten avtar vid långtidsbehandling.

Referenser

1. Bonnett B, Egenvall A, Olson P, et al. Mortality in insured Swedish dogs: rates and causes of death in various breeds. *Vet Rec* 1997;141:40–4.
2. Buchanan J. Prevalence of cardiovascular disorders. In: Fox P, Sisson D, Moise N, Eds. *Canine and feline cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 457–70.
3. Kittleson M. Feline myocardial disease. In: Ettinger S, Feldman E, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1080–100.
4. Falk T, Jönsson L. Ischaemic heart disease in the dog: a review of 65 cases. *J Small Anim Pract* 2000;41:97–103.
5. Häggström J, Pedersen H, Kvart C. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1209–26.
6. Häggström J, Kvart C, Pedersen H. Acquired Valvular Heart Disease. In: Ettinger S, Feldman E, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1020–37.
7. Tidholm A, Häggström J, Borgarelli M, et al. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001;162:92–107.
8. Meurs K. Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1235–44.

9. O'Grady M, O'Sullivan M. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1187–207.
10. Autran de Morais H, Schwartz D. Pathophysiology of Heart Failure. In: Ettinger S, Feldtman E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 938.
11. Packer M. New concepts in the pathophysiology of heart failure: beneficial and deleterious interaction of endogenous haemodynamic and neurohormonal mechanisms. *J Intern Med* 1996;239:327–33.
12. Kittleson M, Kienle R. Pathophysiology of heart failure. In: *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis, MO: Mosby Inc.; 1998. p. 136–48.
13. Sisson D, Bulmer B. Therapy of heart failure. In: Ettinger S, Feldtman E, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 946–70.
14. Hamlin P. Pathophysiology of heart failure. In: Fox P, Sisson D, Moise N, Eds. *Textbook of canine and feline cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 205–15.
15. Redfield M, Aarhus L, Wright R, et al. Cardiorespiratory and neurohumoral function in a canine model of early left ventricular dysfunction. *Circulation* 1993;87:2016–22.
16. Guyton A, Hall J. Normal regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure. In: *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia; 2000. p. 210–21.
17. Katz A. Influence of altered inotropy and lusitropy on ventricular pressure-volume loops. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:438–45.
18. Guyton A, Hall J. Dominant role of the kidney in the long-term regulation of arterial pressure: the integrated system for pressure control. In: *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia; 2000. p. 195–209.
19. Pokharel S, Sharma U, Pinto Y. Left ventricular hypertrophy: virtuous intentions, malign consequences. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:802–6.
20. Boerrigter G, Burnett J. Recent advances in natriuretic peptides in congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:643–52.
21. Hirose S, Hagiwara H, Takei Y. Comparative molecular biology of natriuretic peptide receptors. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:665–72.
22. Burnett JC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145–7.
23. Häggström J, Hansson K, Karlberg B, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res* 1994.
24. Häggström J, Hansson K, Kvarn C, et al. Secretion patterns of the natriuretic peptides in naturally acquired mitral regurgitation attributable to chronic valvular disease in dogs. *J Vet Cardiol* 2000;2:7–16.
25. Sisson D. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1105–26.
26. Pion P, Kittleson M, Rogers Q, et al. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science* 1987;14:764–8.
27. Kittleson M, Keene B, Pion P, et al. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med* 1997;11:204–11.
28. Oyama M, Sisson D, Thomas W, et al. Congenital Heart Disease. In: Ettinger S, Feldman E, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 970–1020.
29. Kittleson M. Therapy of heart failure. In: Ettinger S, Feldtman E, Eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2000. p. 713–37.
30. Klein L, O'Connor C, Gattis W, Zampino M, de Luca L, Vitarelli A, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol* 2003;91:18F–40F.
31. The BENCH Study Group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999;1:7–18.
32. The IMPROVE Study Group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective veterinary evaluation of enalapril study. *J Vet Intern Med* 1995;9:234–42.
33. The COVE Study Group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *J Vet Intern Med* 1995;9:243–52.
34. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:1573–7.
35. Häggström J, Hansson K, Karlberg B, et al. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res* 1996;57:645–1652.
36. Dell'Italia L. The renin-angiotensin system in mitral regurgitation: a typical example of tissue activation. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:97–103.
37. Kvarn C, Häggström J, Pedersen HD, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002;16(1):80–8.
38. Borgarelli M, Tarducci A, Tidholm A, et al. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: pathophysiology and therapy. *Vet J* 2001;162:182–95.
39. Giesler G, Lenihan D, Durand J. The update on the rationale, use and selection of beta-blockers in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:250–3.
40. Guyton A, Hall J. Heart muscle; the heart as a pump. In: *Textbook of medical physiology*. 10th ed. Philadelphia; 2000. p. 96–106.
41. Eichhorn E, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:251–66.
42. Cote E, Ettinger S. Electrocardiography and cardiac arrhythmias. In: Ettinger S, Feldman E, Eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of Dogs and Cats*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:1040–76.
43. Krum H, Liew D. New and emerging drug therapies for the management of acute heart failure. *Intern Med J* 2003;33:515.
44. The PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468–75.
45. Fuentes V. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004;34:1145–55.
46. Smith P, French A, Van Israel N, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005;46:121–30.
47. Nakano K, Swindle M, Spinale F, et al. Depressed contractile function due to canine mitral regurgitation improves after correction of the volume overload. *J Clin Invest* 1991;87:2077–86.
48. Urabe Y, Mann DL, Kent RL, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* 1992;70:131–47.
49. Kittleson M, Brown W. Regurgitant Fraction measured by using the proximal isovelocity surface area in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2003;17:84–8.
50. Corcoran B, Black A, Anderson H, et al. Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res* 2004;65:198–206.

