



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Dilaterad kardiomyopati hos hund: patofysiologi och behandling

Elin Lindberg

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:17
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Dilaterad kardiomyopati hos hund: patofysiologi och behandling

Dilated Cardiomyopathy in Dogs: Pathophysiology and Therapy

Elin Lindberg

Handledare:

Clarence Kvart, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:17
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Dilaterad kardiomyopati, DCM, hjärtsvikt, vänstersidig hjärtsvikt, patofysiologi, behandling, RAAS.

Key words: Dilated cardiomyopathy, DCM, heart failure, congestive heart failure, pathophysiology, therapy, RAAS.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och Metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Patofysiologi.....	4
RAAS	4
ANP	5
Övriga neuroendokrina substanser av vikt vid DCM.....	5
Behandling	5
Hjärtglykosider.....	5
Fosfodiesterashämmare	6
ACE-hämmare.....	6
Vätskedrivande.....	7
Antiarytmika.....	7
β -blockerare.....	8
Övriga behandlingar	9
Diet och motion.....	9
Diskussion	10
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en sjukdom med en komplex patofysiologi som framför allt drabbar större hundar. Den karaktäriseras av dilatation av vänster eller båda förmaken och kamrarna vilket ger minskad kontraktionsförmåga. Den idiopatiska formen av DCM, som är den vanligaste, går inte att bota utan behandlingen inriktas på att fördröja sjukdomsförloppet och ge hunden ett så smärtfritt liv som möjligt. För att kunna behandla på ett bra sätt är det viktigt att känna till vilka mekanismer som spelar in under sjukdomens förlopp. DCM utvecklas ofta till hjärtsvikt med aktivering av RAAS och nedreglering av hjärtats β -receptorer. Vissa av medicinerna som används i behandling av DCM, ex ACE-hämmare och β -blockerare, motverkar dessa mekanismer. I vissa fall behövs även kontraktionsstimulerande medel som fosfodiesterashämmare och hjärtglykosider. För att undvika ytterligare skada på hjärtmuskeln p g a hypoxi eller plötsligt hjärtstillestånd är det också viktigt att behandla de arytmier som ofta uppkommer.

Det finns väldigt många kombinationer av läkemedel att välja på vid behandling av DCM och det är inte helt lätt att avgöra vilka av dem som är mest effektiva. De studier som finns är ofta baserade på ett ganska litet material och de som utgår från ett större material är ofta sponsrade av det läkemedelsföretag som vill sälja medicinen, vilket ger anledning att ifrågasätta studiens resultat. I och med den dåliga prognosen samt att hundarna sannolikt behöver äta ganska många olika mediciner tycker jag att man måste ifrågasätta i varje fall om det verkligen är etiskt försvarbart att behandla hunden.

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a disease with a complex pathophysiology. It affects mostly medium to large dogs and is characterized by dilatation of the left or both of the atriums and ventricles. This results in a reduced function during systole. Idiopathic DCM, which is the most common form, is incurable and therapy is focused on improving the animal's quality of life. It's essential to understand the mechanisms activated during the course of the disease in order to be able to treat it in the best way. DCM often progress to chronic heart failure with an activation of RAAS and downregulation of the β_1 -receptors in the myocardium. Some of the drugs used during DCM affect these mechanisms, for an example ACE-inhibitors and β -blockers. In some cases there is also a need for positive inotropic agents like cardiac glycosides and phosphodiesterase-inhibitors. Furthermore it is important to treat arrhythmias, if present, which could cause hypoxia in the myocardium or even cardiac arrest.

There are several treatment regimens to choose from and it can be difficult to assess which is the most efficient. Several studies have addressed the subject but most of them have a lack of power. On the other hand, those based on a bigger sample are often sponsored by some pharmaceutical company, which raise the question about bias. Having in mind the bad prognosis of the disease and that the dog probably have to be given a lot of drugs, I think one have to consider the ethic aspect of treating a dog with idiopathic DCM in every unique case.

INLEDNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM, från engelskans "dilated cardiomyopathy") är en sjukdom där hjärtmuskulaturen har nedsatt kontraktilitet och vänster eller båda kamrarna och förmaken är dilaterade. Tillståndet leder ofta till hjärtsvikt och takyarytmier är vanliga (Ware et al., 2007). Histologiskt kan försvagade s k "wavy fibres" ses i myocardiet, dessa är diffust utspridda och involverar ofta stora delar av hjärtat (Tidholm et al., 1998). De vanligaste symptomen är andningssvårigheter och hosta på grund av lungödem relaterat till vänstersidig hjärtsvikt (Martin et al., 2009). Även ascites (på grund av högersidig hjärtsvikt) och kakexi är vanligt förekommande (Ware, 2007).

DCM förekommer nästan uteslutande hos mellanstora till stora hundar. Framför allt hanhundar och renrasiga hundar (Martin et al., 2009). Vissa raser drabbas oftare än andra, ex doberman pinscher, boxer, grand danois, sankt bernardshund, irländsk varghund, schäfer och retrieverraser (Jacobs, 1996b). Fortskridandet av sjukdomen kan skilja mycket mellan raser, hos doberman pinschers utvecklas den snabbt och djuret dör ofta inom ett par månader medan cocker spaniels kan leva i flera år (Fuentes et al., 2002). Doberman pinschers kan till och med dö av DCM utan att ens ha visat några föregående kliniska symptom (Calvert et al., 1997).

Det är viktigt med en balanserad behandling som tar hänsyn till de patofysiologiska förändringar som sjukdomen medför. Dock bör man vara medveten om att behandling av idiopatisk DCM, som är den vanligaste formen, syftar till att fördröja sjukdomens förlopp och förbättra livskvalitén för hunden. Det är knappast möjligt att bota hunden och när det gått så långt att kliniska symptom på hjärtsvikt visar sig går det ofta relativt snabbt utför (Dukes McEwan, 2000). Den sekundära formen av DCM har dock en något ljusare prognos och kan vara möjlig att bota om man hittar grundorsaken och avhjälper denna (Jacobs, 1996a). Frågeställningen som den här artikeln baseras på är hur de behandlingar som används mot hjärtsvikt orsakad av DCM är relaterade till patofysiologin.

MATERIAL OCH METODER

Till litteratursökningen använde jag framförallt Web of Knowledge. Sökorden som gav de träffar som jag fick användning för var (canine OR canines OR dog OR dogs) AND (DCM OR "dilated cardiomyopathy" OR cardiomyopath* OR congestive cardiomyopathy) i titeln samt (therapy OR treatment OR therapeutics OR pimobendan OR digitalis OR digoxin OR ACE inhibit*) i topic, detta genererade 185 träffar, jag förfinade sökningen genom att begränsa antalet tidskrifter till välkända tidskrifter. Drygt 20 av artiklarna bedömde jag som användbara. Tre av artiklarna som jag kom över var review-artiklar som gav lite ytterligare tips på referenser.

LITTERATURÖVERSIKT

Patofysiologi

Den komplicerade patofysiologin vid DCM innefattar ett samspel mellan neuroendokrina substanser som syftar till att återställa homeostasen då CO (cardiac output) är nedsatt på grund av minskad kontraktilitet (Dukes McEwan, 2000). Anledningen till den minskade kontraktiliteten är att hela eller delar av myokardiet är uttänjt och en stor del av myocyterna är döda (Everett et al., 1999). Då CO går ner stimuleras baroreceptorerna och ger ett sympatikuspåslag, β_1 -receptorerna i hjärtat stimuleras och hjärtfrekvensen ökar. Även kontraktiliteten kan ökas något om hjärtmuskeln inte hunnit bli för uttänjd (Dukes McEwan, 2000). När hjärtat är försvagat, uttänjt och därtill stressat av β -receptorstimulering kan förmaksflimmer och takyarytmier uppkomma. Takyarytmier ökar hjärtats behov av syre samtidigt som tiden för tillflöde av blod i koronarkärlen minskar, det leder lätt till syrebrist vilket kan skada hjärtmuskeln (Jacobs, 1996a) och minskar CO ytterligare (Dukes McEwan, 2000).

RAAS

RAAS (renin-angiotensin-aldosteron-systemet) är en mekanism som har till syfte att upprätthålla blodvolym och blodtryck. När blodtrycket sjunker frisätts renin från njurarna och omvandlar angiotensinogen (från levern) till angiotensin I i blodet. I lungornas kapillärvägg omvandlas sedan angiotensin I till angiotensin II (Sjaastad et al., 2003). Detta sker med hjälp av ACE (angiotensin converting enzyme) men det finns även en alternativ väg där vävnadskymaser kan omvandla angiotensin I till angiotensin II (Rang et al., 2003). Angiotensin II orsakar kontraktion av alla arterioler i kroppen vilket höjer blodtrycket. Även arteriolerna i njurarna kontraheras. Detta ger två effekter, dels minskar GFR (glomerular filtration rate) och dels får den ökade resistensen trycket i de peritubulära kapillärerna att sjunka vilket leder till ökad resorption av salt och vatten. Dessutom verkar angiotensin II på binjuren och stimulerar sekretion av aldosteron som minskar den aktiva sekretionen av natrium ut i urinen. Angiotensin II stimulerar också hypotalamus till att frisätta ADH (antidiuretiskt hormon). ADH verkar genom att öka vattenpermeabiliteten i distala tubuli vilket ökar resorptionen av vatten och ger mindre utsöndring av vatten via urinen. Slutligen stimulerar angiotensin II även törstcentrum i hjärnan vilket får djuret att vilja dricka mer. Dessa mekanismer samverkar för att öka blodvolymen (Sjaastad et al., 2003).

När CO är nedsatt p g a DCM minskar den renala genomblödningen vilket triggar RAAS. Vätskeretentionen som orsakas av angiotensin II hjälper till att upprätthålla CO enligt Frank Starlings lag. Denna respons räddar djuret från akut syrebrist på grund av för låg CO, men i längden verkar RAAS mycket ogynnsamt då den perifera vasokonstriktionen ger ökad afterload för hjärtat att jobba mot vilket lägger extra belastning på den redan ansträngda hjärtmuskulaturen. Dessutom ger den ökade plasmavolymen lätt upphov till stas och ödem (Dukes McEwan, 2000).

ANP

ANP (atrial natriuretic peptide) är en substans som bildas och lagras i muskelcellerna i hjärtats förmak. När förmaken dilateras på grund av höjt blodtryck frisätts ANP i blodet. ANP ökar njurarnas filtrering av blod och minskar resorbtionen av Na^+ . Det ger ökad förlust av Na^+ via urinen och vatten dras med, därigenom minskar blodvolymen och blodtrycket sänks (Sjaastad et al., 2003). Frisättningen av ANP kan också stimuleras av sympatikuspåslag och takykardi (Borgarelli et al., 2001). ANP har en hämmande effekt på RAAS genom att motverka angiotensin II och minska syntesen av renin och aldosteron (Tidholm et al., 2001). ANP och RAAS är två motverkande komponenter i det komplexa system som reglerar blodvolym och blodtryck. RAAS aktiveras vid sänkning av blodtrycket och ANP frisätts vid en höjning av blodtrycket. Vilken av de blodtrycksreglerande mekanismerna som aktiveras beror även på hur mycket blodvolymen har ändrats och hur snabbt (Sjaastad et al., 2003). Man har i en studie med 45 hundar kunnat visa på förhöjda halter av ANP kopplat till förhöjda nivåer av komponenter i RAAS hos hundar med DCM (Tidholm et al., 2001).

Övriga neuroendokrina substanser av vikt vid DCM

I en studie där man mätte koncentrationer av katekolaminer hos hundar med DCM (Tidholm et al., 2005) kunde man märka en signifikant högre nivå av både adrenalin och noradrenalin i urinen hos de hundar som hade DCM med kliniska symptom, jämfört med kontrollgruppen. Både adrenalin och noradrenalin har negativ effekt på hjärtfunktionen vid DCM. De orsakar nedreglering av hjärtats β_1 -receptorer, har toxiska effekter på myocyterna och inducerar arytmier (Borgarelli et al., 2001).

Tyroideahormoner, ffa trijodtyronin (T_3), är viktiga både för hjärtats kontraktionskraft och hjärtfrekvens. Kontraktionskraften ökas genom att tyroideahormonerna ökar koncentrationen av cAMP och IP_3 i hjärtat vilket ökar halten av Ca^{2+} intracellulärt. Hjärtfrekvensen kan ökas genom att T_3 uppreglerar β -receptorerna i hjärtat (Borgarelli et al., 2001). I en studie som bland annat syftade till att undersöka sambandet mellan tyroideahormoner och DCM hos hundar (Tidholm et al., 2001) fann man signifikant lägre halter av FT_4 hos hundar med DCM än de utan. FT_4 är ett mått som är tänkt att användas för en uppskattning av total mängd tyroideahormoner i kroppen. Man har funnit samband mellan hypotyroidism och DCM hos bl a doberman pinschers (Borgarelli et al., 2001). Men om det går att behandla denna form av DCM hos hundar med tyroideahormoner är fortfarande inte utrett.

Behandling

Hjärtglykosider

Hjärtglykosider som digoxin har använts för att behandla kronisk hjärtsvikt i över 200 år (Kittleson et al., 1985). Hjärtglykosider kommer från fingerborgsblommor (*Digitalis spp.*) och den huvudsakliga effekten är minskad konduktionshastighet genom AV-knutan vilket ger en minskad hjärtfrekvens. De har även en svagt kontraktionsstimulerande effekt. En stor nackdel med hjärtglykosider är dock att de har ett mycket smalt terapeutiskt fönster (Rang et al., 2003). Vid för hög dos är digoxin toxiskt, denna toxicitet visar sig vanligen som matvägran,

kräkningar, diarré, slöhet, arytmier eller för låg hjärtfrekvens (Jacobs, 1996a). För att undvika överdosering bör dosen beräknas utifrån kroppsytan, vilket har visat sig fungera mycket bra på stora hundar (Kittleson et al., 1985). Det är också viktigt att övervaka serumkoncentrationen av digoxin med hjälp av minst ett blodprov i början av behandlingen (Jacobs, 1996a). Förgiftningssymptom kan dock uppträda senare trots att hunden varit stabil en tid, därför är det viktigt att ägarna är vaksamma på tecken på toxicitet (Dukes McEwan, 2000).

Digoxin verkar stimulerande på kontraktionskraften genom att hämma Na^+/K^+ -pumpen, vilket gör att Na^+ ansamlas intracellulärt i myocyten. Detta ger ett större inflöde av Ca^{2+} i cellen genom $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -utbytaren och den ökade nivån av Ca^{2+} intracellulärt ger större kontraktionskraft (Ware, 2007). På grund av dess hämmande effekt på konduktionen genom AV-knutan är digoxin mycket bra att använda vid förmaksflimmer då det hindrar kammarkontraktionerna från att följa förmakskontraktionernas allt för snabba rytm (Dukes McEwan, 2000).

Fosfodiesterashämmare

Effekterna av pimobendan, som är en fosfodiesterashämmare, inkluderar ökad kontraktionskraft i hjärtmuskeln och vasodilatation som minskar det perifera motståndet och gör det lättare för hjärtat att arbeta (Fuentes et al., 2002). Fosfodiesterashämmare minskar nedbrytningen av intracellulärt cAMP som normalt degraderas av enzymet fosfodiesteras. Den ökade mängden intracellulärt cAMP leder till ökad kontraktionskraft i hjärtmuskelcellerna men har också en tendens att framkalla arytmier (Rang et al., 2003). I två stycken små men randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade studier av pimobendan på hundar fann man att addition av pimobendan till medicineringen gav ökad överlevnad. Den basala medicineringen bestod i den ena av undersökningarna av furosemid och ACE-hämmare och i den andra även digoxin (Fuentes et al., 2002; O`Grady et al., 2008). Det kan dock vara bra att ta i beaktande att båda studierna var sponsrade av ett läkemedelsföretag vilket skulle kunna ge upphov till bias.

ACE-hämmare

De ACE-hämmande läkemedlen verkar genom att minska omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II. Angiotensin II är en kraftfull vasokonstriktor (Jacobs, 1996a). Användning av ACE-hämmare är ett specifikt sätt att uppnå vasodilatation då det inte påverkar friska patienter i någon större utsträckning men har en god effekt på de som är hypertensiva på grund av RAAS-påslag (Rang et al., 2003). Genom att minska den perifera vasokonstriktionen blir det lättare för hjärtat att arbeta då man minskar på dess afterload. ACE-hämmare förhindrar också angiotensin IIs aktivering av det sympatiska nervsystemet (Dukes McEwan, 2000).

I en prospektiv, placebokontrollerad studie på 43 hundar med DCM (Ettinger et al., 1998) kunde man inte observera någon signifikant skillnad i överlevnad mellan de hundar där man adderat enalapril (en ACE-hämmare) till behandlingen och kontrollgruppen. Det fanns dock en statistiskt icke-signifikant positiv effekt på överlevnaden hos de som fick enalapril.

Studieresultaten kan ha störts av ett mycket stort bortfall. I en retrospektiv studie av en annan ACE-hämmare som heter benazepril (O'Grady et al., 2009) kunde man dock fördröja utvecklingen av asymptomatisk, kompenserad DCM till DCM med kliniska symptom på hjärtsvikt. Studien inkluderade endast doberman pinschers.

Vätskedrivande

Behandling med vätskedrivande läkemedel är ofta nödvändigt för att komma till rätta med lungödem. Men det är viktigt att gå försiktigt fram, om blodtrycket sänks för mycket ger detta minskad preload till hjärtat vilket kan sänka CO till farliga nivåer (Jacobs, 1996a). Dessutom är det viktigt att aldrig ge vätskedrivande som enda behandling eftersom den ökade diuresen triggat igång RAAS. Vätskedrivande och ACE-hämmare är en bra kombination (Dukes McEwan, 2000).

Det finns vätskedrivande läkemedel som fungerar på olika sätt men det är framförallt furosemid och spironolakton som används vid hjärtsvikt orsakat av DCM (Dukes McEwan, 2000; Rang et al., 2003). Thiazider har ofta för svag verkan för att vara effektiva vid hjärtsvikt (Rang et al., 2003). Furosemid är ett mycket potent loop-diuretikum (verkar på Henles slynga) som orsakar förlust av vatten, Na^+ , K^+ , H^+ och Cl^- . Detta medför en risk för hypokalemi och alkalos (Rang et al., 2003). I de fall då man är tvungen att använda höga doser av furosemid kan det vara gynnsamt att kombinera med spironolakton som är en typ av kaliumsparande diuretika för att undvika just hypokalemi. En annan positiv effekt av spironolakton är att det är en aldosteronantagonist. Aldosteron har en direkt skadlig effekt på hjärtmuskulaturen och inducerar myocardiell fibros (Dukes McEwan, 2000). Det kan därför vara bra att använda spironolakton eftersom man trots användning av ACE-hämmare inte kan hindra aldosteronproduktion vid långtidsbehandling. Det kallas "aldosteron escape" och beror på att även vävnadskymaser kan katalysera omvandlingen till angiotensin II, som i sin tur stimulerar produktion av aldosteron (Rang et al., 2003).

Antiarytmika

De olika typerna av antiarytmika brukar delas in i följande klasser:

Klass I: Blockerar spänningsberoende Na^+ -jonkanaler ex lidokain, prokainamid och quinidin.

Klass II: β -blockerare (β -receptorantagonister), behandlas närmare i nästa stycke.

Klass III: Läkemedel som förlänger hjärtats aktionspotential, ex sotalol och amiodarone.

Klass IV: Ca^{2+} -kanalsblockare, ex verapamil och diltiazem.

Det bör dock tilläggas att vissa viktiga läkemedel som används för att kontrollera arytmier inte passar in i någon av klasserna, däribland digoxin som används vid förmaksflimmer (Rang et al., 2003).

Den typ av arytmier som hundar med DCM oftast drabbas av är förmaksflimmer som orsakas av den cellskada och sträckning som förmaken utsätts för vid förmaksdilatation. I många fall spiller förmaksimpulserna över på kamrarna och ger ventrikulära takyarytmier. Ofta är det inte möjligt att kontrollera förmaken farmakologiskt på grund av den underliggande skadan utan behandling koncentreras på att minska de ventrikulära kontraktionerna till en acceptabel nivå (Jacobs, 1996a; Dukes McEwan, 2000). Men även om det är viktigt att kontrollera

arytmierna så är det inte säkert att man genom att minska den ventrikulära takyarytmin minskar risken för plötsligt hjärtstillestånd och död (Ware, 2007). Det är viktigt att inte behandla arytmier i onödan eftersom alla antiarytmiska läkemedel är potentiellt arytmiframkallande. Om man väl bestämt sig att behandla är det också viktigt att noga övervaka hunden när behandlingen introduceras för att säkerställa att önskad effekt uppnås (Dukes McEwan, 2000). Det kan vara gynnsamt att använda en kombination av olika antiarytmiska läkemedel. I en komparativ studie (Gelzer et al., 2009) med 18 hundar uppnådde man en bättre kontroll av kammarmarkontraktionerna vid användning av digoxin och diltiazem än då man använde endast en av dem. Men det finns många olika kombinationer av läkemedel för att kontrollera takyarytmier och vilken som ger bäst effekt är fortfarande oklart (Ware, 2007).

β-blockerare

β-blockerare är antagonister till β-receptorerna i hjärtat. De räknas till klass II bland de antiarytmiska läkemedlen (Rang et al. 2003). β-blockerare är mycket bra för att kontrollera takyarytmier och minska incidensen av plötsligt hjärtstillestånd (Dukes McEwan, 2000). Det finns en uppdelning av β-blockerare i tre generationer. Den första generationens β-blockerare, som inkluderar propranolol, är icke-selektiva och påverkar såväl β₁- som β₂-receptorer. Andra generationens β-blockerare är selektiva för β₁, ett exempel är atenolol. Den tredje generationen, som inkluderar carvedilol, är icke-selektiva precis som den första generationen men har dessutom en vasodilaterande effekt. Vasodilatationen uppkommer genom att även α₁-receptorerna i kärlbädden blockeras (Rang et al., 2003). Det har visat sig att andelen β₂-receptorer i hjärtat ökar betydligt i sena stadier av DCM hos hundar varför man kan nå högre effekt genom att välja en β-blockerare som även påverkar β₂-receptorer (Tidholm, 2006). Man bör dock vara försiktig vid användning av β-blockerare till djur med långt framskriden DCM eftersom den förhöjda hjärtfrekvensen kan vara det enda som håller uppe CO. Introduktion av läkemedlet bör ske gradvis och med noggrann övervakning (Dukes McEwan, 2000).

Eftersom β-receptorerna nedregleras vid DCM på grund av ständig stimulans så kan det vara positivt med en β-blockerare som ger receptorerna en chans att "återhämta sig". Det finns teorier om att en sådan återställning av β-receptorerna skulle kunna leda till ökad tolerans av fysisk aktivitet (Borgarelli et al., 2001). I en retrospektiv studie med 62 hundar i hjärtsvikt orsakat av DCM (Tidholm, 2006) fann man att behandling med propranolol (i kombination med digoxin och furosemid) tolererades väl. Inga fall av plötsligt hjärtstillestånd förekom i studien trots att hundarna led av långt framskriden DCM, 60 av hundarna hade lungödem och mer än hälften hade arytmier. Året därpå kom en prospektiv, placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblindad, mindre studie (Oyama et al., 2007) som koncentrerades på carvedilol. Inte heller i denna studie fann man några tecken på dålig tolerans av β-blockerare bland hundar med allvarlig DCM. Dock kunde man heller inte visa på att carvedilol förbättrade överlevnaden. Om detta berodde på otillräcklig dos, stort bortfall, litet studieunderlag, att sjukdomen var för långt framskriden eller helt enkelt brist på effekt är hittills inte utrett.

Övriga behandlingar

Det är viktigt att vara försiktig med att använda β -agonister på hundar med DCM eftersom de ökar syreförbrukningen i hjärtat, vilket kan ge ytterligare hjärtmuskelskada. Dessutom kan β -agonister framkalla eller förvärra takyarytmier. Men det kan vara motiverat att använda t ex dobutamin (en β -agonist) som akutbehandling vid hjärtstillestånd eller chock. Som långtidsbehandling är dobutamin nedbrytande och direkt skadligt (Dukes McEwan, 2000).

Ett annat läkemedel för akutbehandling är nitroglycerin. Det dilaterar venerna vilket sänker den afterload som hjärtat behöver jobba mot (Rang et al., 2003). Nitroglycerin används framförallt vid livshotande lungödem. Behandlingen kan sträckas till några dagar för att kontrollera lungödemet men om längre behandling behövs bör man byta läkemedel. Kroppen blir nämligen okänslig för nitroglycerinets verkan efter en tids behandling (Dukes McEwan, 2000).

Idiopatisk eller primär DCM är den absolut vanligaste formen av DCM hos hundar men det finns också en sekundär form (Jacobs, 1996b). Sekundär DCM behandlas på samma sätt som idiopatisk med den viktiga skillnaden att det finns en möjlighet att hitta orsaken till sjukdomen. Genom att eliminera orsaken finns det hopp om att denna typ av DCM är reversibel (Jacobs, 1996a). Till exempel har låga nivåer av taurin satts i samband med DCM hos vissa hundar, ffa cocker spaniel (Jacobs, 1996b). Även brist på L-carnitin, som medverkar i fettsyrametabolismen, har associerats med DCM i vissa fall (Dukes McEwan, 2000). Om någon av bristerna misstänks kan supplementering med taurin (Jacobs, 1996a) eller L-carnitin (Dukes McEwan, 2000) testas, men effekten bör utvärderas efter ett par månader.

Diet och motion

I frågan om huruvida en saltreducerad diet är motiverad vid DCM går åsikterna isär. Jacobs (1996a) rekommenderar en saltfattig diet eftersom ett högt saltintag ökar blodvolymen vilket förvärrar ödem och höjer blodtrycket vilket ökar belastningen på hjärtat. Dukes McEwan (2000) hävdar dock att det är viktigare att hunden får i sig tillräckligt med mat för att motverka DCM-associerad kakexi och foder med lågt saltinnehåll är vanligen mindre smakliga. Dessutom leder lågt saltintag till aktivering av RAAS vilket man vill undvika. Dock vidhåller Dukes McEwan (2000) att man bör undvika saltrikt godis eftersom det är bra om saltintaget inte varierar för mycket. Det kan också vara gynnsamt att ge patienter med DCM tillskott av omega-3 fettsyror i fodret eftersom det ökar aptiten och minskar avmagringen som ofta kommer av DCM (Dukes McEwan, 2000).

Gällande motion för hundar med DCM så bör de med allvarlig hjärtsvikt hållas i total stillhet. Hundar som hålls stabila på sina läkemedel bör dock motioneras efter förmåga. Det är fördelaktigt om hunden kan hållas relativt vältränad (Dukes McEwan, 2000) eftersom den då är bättre rustad för att klara de perioder av inappetens, muskeldegeneration och viktförlust som sjukdomen ofta medför (Martin et al., 2009). Dock bör motionen hållas på en relativt konstant nivå utan plötsliga ansträngningar (Dukes McEwan, 2000).

DISKUSSION

I teorin låter de läkemedel som tagits upp i litteraturoversikten väldigt bra och det finns flera möjliga kombinationer som skulle kunna ge hunden ett bra liv trots diagnosen DCM. Men hur bra fungerar dessa läkemedel egentligen? Det finns ganska mycket som gör det svårt att ta reda på vad som egentligen är bäst för behandling av DCM med hjärtsvikt. Ett av de vanligaste problemen med de studier som finns verkar vara ett för litet patientmaterial. Det skulle kunna förklaras av att sjukdomen inte är tillräckligt vanlig eller att det inte är så många djurägare som vill att deras hund ska gå med i kliniska försök. Den höga dödligheten i DCM ställer också till problem i studier som behandlar andra parametrar än just överlevnad.

I vissa fall kan det vara så att de enda studier som är bra och går att hitta är sponsrade av ett läkemedelsföretag, som i fallet med pimobendan. Det kan naturligtvis vara så att studien är helt opartisk men när det finns uppenbara ekonomiska intressen i att läkemedlet skall vara effektivt så kan man inte utesluta att studiens resultat är påverkade av bias. När det gäller gamla läkemedel, som t ex digoxin, så kan istället bristen på ekonomiska intressen (på grund av att patentet gått ut) göra att det inte går att hitta några studier som utreder effekten av läkemedlet. De studier som eventuellt finns kan vara för gamla för att ha relevans idag.

En fråga som också dyker upp gällande hundar med DCM, som ibland bara vinner några månader till att leva på behandlingen, är om det verkligen är värt att behandla. I de fall där det handlar om en ras där sjukdomen vanligen har ett långsamt framskridande som t ex cocker spaniel tycker jag absolut att man kan överväga att behandla eftersom hunden kan få leva flera år till. Naturligtvis med förutsättningen att symptomen relaterade till DCM kan hållas i schack med medicinering så att hunden fortfarande har en godtaglig livskvalité. Det är viktigt att ägaren kan avgöra när det har gått så långt att hunden inte längre kan anses ha ett vettigt liv trots, eller på grund av medicinerna.

Förutom att det kan uppstå problem med farmakologiska interaktioner så skulle det även kunna bli problem med biverkningar. Det kan i vissa fall vara svårt att hålla doseringen på en lämplig nivå som ger effekt men inte biverkningar. Digoxin t ex har ett väldigt smalt terapeutiskt fönster och kan ge allvarliga problem vid överdosering då digitoxicitet inträder. I en del fall kan det behövas blodprover för att säkerställa att dosen är rätt (Dukes McEwan, 2000). Även andra antiarytmiska läkemedel kräver noggrann övervakning när dosen skall ställas in eftersom de förutom att vara antiarytmiska även är potentiellt arytmiframkallande (Rang et al., 2003). EKG är ett bra hjälpmedel för att snabbt kunna se effekten av ett antiarytmiskt läkemedel (Jacobs, 1996a). Kostnaden för att ställa in hunden på diverse olika läkemedel och inte minst själva medicinkostnaden är något som också kan tala emot behandling av hundar med DCM, beroende på ägarens ekonomi.

Eftersom DCM är vanligt hos vissa raser förekommer det att man under rutinkontroller hittar hundar med förändringar som är typiska för DCM men som ännu inte har börjat visa symptom. Det beror på att kroppen fortfarande kan kompensera för den nedsatta kontraktiliteten i myokardiet. Dessa fall lyfter frågan om man skall börja behandla hundarna fast de inte visar några symptom i hopp om att kunna fördröja sjukdomens förlopp. Det har

som tidigare nämnts gjorts en studie som pekar mot att ACE-hämmare kan fördröja utvecklingen av DCM (O`Grady et al., 2009). Denna studie skulle dock behöva bekräftas med en prospektiv studie och gärna på flera raser (endast doberman pinschers ingick i studien) för att säkerställa att en tidig insats med ACE-hämmare är effektivt.

Gällande β -blockerare så är det inte helt självklart om man skall välja en selektiv eller en icke-selektiv. En selektiv β -blockerare verkar nästan uteslutande på β_1 -receptorerna i hjärtat vilket är bra eftersom det ger mindre biverkningar. En icke-selektiv β -blockerare påverkar även β_2 -receptorer vilket bl a påverkar andningen då blockering av β_2 -receptorer ger kontraktion av bronkmuskulaturen (Rang et al., 2003). I de fall där man har en hund med andningssvårigheter bör man nog vara försiktig med att använda icke-selektiva β -blockerare. Något som dock är viktigt att ta i beaktande är, som tidigare nämnts, att andelen β_2 -receptorer i hjärtat ökar betydligt i sena stadier av DCM (Tidholm, 2006). Detta gör att man kan uppnå en starkare effekt genom att använda en icke-selektiv β -blockerare. Dessutom har vi den tredje generationens β -blockerare som även ger vasodilatation (Rang et al., 2003) vilket vanligen är önskvärt vid hjärtsvikt. Om man vill använda en β -blockerare som även ger vasodilatation beror antagligen mycket på vilken annan medicinering som hunden ges och huruvida den medicineringen ger tillräcklig effekt. Men att försöka bedöma hur pass kraftig effekt av β -blockeraren individen behöver och vilken dos som är lämplig är en svår uppgift. För att se hur hunden påverkas bör behandlingen introduceras försiktigt och under EKG-bevakning.

Valet gällande vilka och hur många läkemedel man vill behandla med verkar vara en svår balansgång. Skall man försöka täcka in så mycket som möjligt och behandla med allt som går och därmed riskera interaktionseffekter och diverse biverkningar? Eller försöka att bara behandla det allra mest nödvändiga med väl beprövade läkemedel och kanske gå miste om några av fördelarna med de nyare läkemedlen på marknaden? Med tanke på hur svårt det verkar vara att få ihop tillräckligt med hundar till studier som utreder ett eller två olika läkemedel så verkar det ganska avlägset med en studie som utvärderar olika kombinationer av läkemedel. Men det skulle verkligen behövas. Dels för att göra det lättare att välja läkemedel och dels för att verifiera om de läkemedel som våra hundar behandlas med idag verkligen är ett effektivt och bra alternativ.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Borgarelli, M. Tarducci, A. Tidholm, A. & Häggström, J.(2001). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *The Veterinary Journal*, 162, 182-195.
- Calvert, C. A. Hall, G. Jacobs, G. Pickus, C. (1997). Clinical and pathologic findings in Doberman Pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 210, 505-511.
- Dukes McEwan, J. (2000). Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. *In Practice*, November/December 2000, 620-626.
- Gelzer, A. R. M. Kraus, M. S. Rishniw, M. Moise, N. S. Pariaut, R. Jesty, S. A. Hemsley, S. A. (2009). Combination Therapy with Digoxin and Diltiazem Controls Ventricular Rate in Chronic

- Atrial Fibrillation in Dogs Better than Digoxin or Diltiazem Monotherapy: A Randomized Crossover Study in 18 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 499-508.
- Everett, R. M. McGann, J. Wimberly, H. C. Althoff, J. (1999). Dilated Cardiomyopathy of Doberman Pinschers: Retrospective Histomorphologic evaluation of Heart from 32 Cases. *Veterinary Pathology*, 36, 221-227.
- Ettinger, S. J. Benitz, A. M. Ericsson, G. F. Cifelli, S. Jernigan, A. D. Longhofer, S. L. Trimboli, W. Hanson, P. D.; for the Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 213, 1573-1577.
- Fuentes, V. L. Corcoran, B. French, A. Schober, K. E. Kleemann, R. Justus, C. (2002). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Pimobendan in Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 255-261.
- Jacobs, G. J. (1996a). Treating cardiomyopathy in dogs and cats. *Veterinary Medicine*, Juni 1996, 544-563.
- Jacobs, G. J. (1996b). Reviewing the various types of primary cardiomyopathy in dogs. *Veterinary medicine*, Juni 1996, 524-533.
- Kittleson, M. D. Eyster, G. E. Knowlen, G. G. Olivier, N. B. Anderson, L. K. (1985). Efficacy of digoxin administration in dogs with idiopathic congestive cardiomyopathy. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 186, 162-165.
- Martin, M. W. S. Stafford Johnson, M. J. Celona, B. (2009). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 23-29.
- O`Grady, M. R. Minors, S. L. O`Sullivan, M. L. Horne, R. (2008). Effect of Pimobendan on Case Fatality Rate in Doberman Pinschers with Congestive Heart Failure Caused by Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 897-904.
- O`Grady, M. R. O`Sullivan, M. L. Minors, S. L. Horne, R. (2009). Efficacy of Benazepril Hydrochloride to Delay the Progression of Occult Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of veterinary internal medicine*, 23, 977-983.
- Oyama, M. A. Sisson, D. D. Prosek, R. Bulmer, B. J. Luethy, M. W. Fuentes, V. L. (2007). Carvedilol in Dogs with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1272-1279.
- Rang, H. P. Dale, M. M. Ritter, J. M. Moore, P. K. (2003). *Pharmacology*, 5th ed. London: Churchill Livingstone.
- Sjaastad, Ö. V. Hove, K. Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*, 1st ed. Oslo: Scandinavian veterinary press. sid. 450 och 461-463 .
- Tidholm, A. (2006). Survival in dogs with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure treated with digoxin, furosemide and propranolol: A retrospective study of 62 dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8, 41-47.
- Tidholm, A. Häggström, J. Hansson, K. (2001). Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62, 961-967.
- Tidholm, A. Häggström, J. Hansson, K. (2005). Vasopressin, cortisol, and catecholamine concentrations in dogs with dilated cardiomyopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 66, 1709-1717.

Tidholm, A. Häggström, J. Jönsson, L. (1998). Prevalence of attenuated wavy fibres in myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 212, 1732-1734.

Ware, W. A. (2007). *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. London: Manson Publishing/The Veterinary Press.