



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Mitralisinsufficiens hos hund – patofysiologi och behandling

*Andreas Karlsson*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 18

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Mitralisinsufficiens hos hund – patofysiologi och behandling

Mitral Valve Insufficiency in Dogs – Pathophysiology and Therapy

*Andreas Karlsson*

**Handledare:**

Clarence Kvarn, 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: 18  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** mitralis, insufficiens, hund, kronisk, AV, klaffdegeneration, behandling, hjärtsvikt

**Key words:** mitral regurgitation, endocardiosis, dog, canine, therapy, cardiac failure, myxomatous, mitral valve, degeneration



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	3
Patofysiologi.....	3
Makro- och mikroskopiska klaffförändringar .....	3
Patogenes .....	4
Renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS).....	4
Aldosteron escape .....	5
Behandling.....	5
Diuretika .....	5
Pimobendan.....	5
ACE-hämmare .....	5
$\beta$ -blockerare .....	6
Diskussion .....	7
Litteraturförteckning .....	9

## **SAMMANFATTNING**

Myxomatös klaffdegeneration är en vanlig hjärtsjukdom hos hund och därför av stort veterinärmedicinskt intresse, både ur patofysiologisk och ur farmakologisk synvinkel.

Hos människa kan klaffen opereras och ersättas med en konstgjord klaff, men hos hund är inriktningen framförallt att med medicin förbättra överlevnaden då en mild klaffinsufficiens är fullt möjligt att leva med. Detta för att hos det enskilda djuret förhindra att sjukdomsförloppet förvärras och hjärtsvikt uppstår.

De mediciner som används profylaktiskt idag ges ofta utan att man genom kliniska försök påvisat en positiv effekt genom ökad livskvalitet och/eller överlevnad. Detta är inte optimalt då sjukdomsförloppet är långdraget och medför stora kostnader för djurägaren utan att man vet om det verkligen har önskad effekt och dessutom kan medföra oönskade biverkningar.

## **SUMMARY**

Myxomatous degeneration of the mitral valve is one of the most common acquired heart disease in dogs, and therefore of great interest from both a pathophysiological and pharmacological point of view.

In humans the valve can be replaced by an artificial valve, but in dogs the concentration is mainly to, with drugs, increase chances of survival, since a mild mitral regurgitation is possible to live with. This is to prevent aggravation of the disease and development of congestive heart failure the individual animal.

The drugs given prophylactic today are often prescribed without clinical trials to show a positive effect that increases quality of life and/or survivability. This is far from optimal as the course of the disease is lengthy and causes great costs for the owners, without knowing if it really has the desired effect and can cause unwanted side effects as well.

## INLEDNING

Myxomatös degeneration av mitralisklaffen är den vanligaste förvärvade hjärtsjukdomen hos hundar, 75% av alla hjärtsjuka hundar i Nordamerika diagnostiseras med någon form av klaffel. Av dem så står mitralisinsufficiens för den största andelen, ca 70 % (Atkins et al., 2009). Sjukdomen har oftast ett långsamt förlopp, drabbar företrädesvis små hundraser, och är vanligare hos hanhundar än tikar (Swenson et al., 1996). Klaffförändringen kännetecknas av förändringar av klaffens morfologi genom försvagning av bindväven och inlagring av sura mykopolsackarider som drar till sig vätska. Detta orsakar ett återflöde av blod till förmaket vid kammarkontraktion p g a att den deformerade klaffen inte sluter tätt, vilket ger upphov till ett blåsljud när det auskulteras. Etiologin bakom mitralisinsufficiens är för närvarande okänd (Atkins et al., 2009).

Bland de små hundraserna är det framförallt cavalier King Charles spaniel som är drabbade. Det är den vanligaste sjukdoms- och dödsorsaken bland dem, och sjukdomen utvecklas med stigande ålder (Hägström, 1996).

Därför är det intressant att undersöka var forskningen angående behandling ligger idag, både innan och efter det att djuret visar symptom på hjärtsvikt som en följd av mitralisinsufficiensen.

## MATERIAL OCH METODER

För att hitta mina artiklar använde jag framförallt Web of Knowledge. Den första sökningen var på mitral regurgitation AND dog OR canine. Sedan begränsade jag mig till artiklar inom veterinärmedicin och inkluderade sökorden heart AND valve AND therapy för att ytterligare begränsa den ganska omfattande antalet träffar.

För att få ytterligare material gjorde jag en sökning på beta blocker AND congestive heart\* och begränsade mig åter till veterinärmedicinska artiklar.

En sista sökning gjorde på aldosterone escape AND congestive heart\* och begränsade mig till cardiovascular system & cardiology och lade till sökordet ACE inhibitor. Här gick det inte att hitta relevanta artiklar inom enbart veterinärmedicin.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Patofysiologi

#### ***Makro- och mikroskopiska klaffförändringar***

I jämförelse med en normal klaff så uppvisar en klaff med myxomatös klaffdegeneration ett antal skillnader. Bl a så är vävnaden mer svullen än normalt p g a de sura mykopolsackariderna och den vätska de drar åt sig. Det är inte bara själva klaffen, utan även papillarmuskeln och chordae tendineae som är förtjockad. Klaffen uppvisar även skador som kan blottlägga det subendoteliala kollagenet. Dessa skador är ojämnt fördelade och framträder framförallt på kanterna på klaffen, och i mindre utsträckning på chordae tendinae. Endotelcellerna är mer oorganiserade och cellmembranen har mer mikroutsnitt än en oskadad klaff (Corcoran et al., 2004).



Hjärtat drabbas även av en vänstersidig excentrisk kammarhypertrofi och förmaksdilatation orsakad av mitralisregurgitationen vilket leder till försämrad funktion i diastole (Chiavegato et al., 2009).

### **Patogenes**

Sjukdomen har oftast ett långsamt förlopp, och på en hund som konstateras ha blåsljud kan det gå flera år innan övriga kliniska tecken kan upptäckas (Kvart et al., 2002). En hund som har mild form av myxomatös klaffdegeneration kan t o m hinna dö av andra orsaker utan att den drabbas av nedsatt hälsa p g a hjärtsjukdomen (Häggström et al., 2008). Myxomatös klaffdegeneration drabbar företrädesvis små hundraser och är vanligare hos hanhundar än hos tikar. Klaffförändringen kännetecknas av förändringar av klaffens morfologi genom försvagning av bindväven och inlagring av sura mykopolsackarider som drar till sig vätska. Detta orsakar ett återflöde av blod till förmaket vid kammarkontraktion p g a att den deformerade klaffen inte sluter tätt vilket ger upphov till ett blåsljud vid auskultation. Denna regurgitation gör att hjärtat får arbeta hårdare och kan leda till excentrisk hypertrofi av hjärtat (Atkins et al., 2009).

I förlängningen kan sjukdomen ge vänstersidig hjärtsvikt vilket akut visar sig genom svårigheter att andas på nätterna (nocturnal dyspnea) och lungödem. Nocturnal dyspnea uppstår när muskelpumpen som normalt sett hjälper till med borttransport av överflödigt vätska via lymfsystemet går ner under vila. Lungödem uppstår eftersom det uppstår en pulmonär kapillär hypertension sekundärt till den vänstersidiga hjärtsvikten. Utträdet av vätska tas initialt hand av lymfsystemet, men när det inte klarar av att kompensera längre uppstår ödem. Vätska ansamlas då och ger svårigheter att andas. (McGavin & Zachary, 2006; Chiavegato et al., 2009).

Etiologin bakom mitralisinsufficiens är för närvarande okänd, men ärftlighet verkar vara en faktor, då t ex cavalier King Charles spaniel är kraftigt överrepresenterade. De två olika förklaringsmodeller som finns just nu är antingen en dystrofisk process eller resultatet av upprepade skador som avläkt (Corcoran et al., 2004). Mitralisregurgitationen kan i svåra fall ge upphov till arytmier (Smith 2006).

### **Renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)**

RAAS primära funktion är att bibehålla blodtrycket vid blodförlust. Detta sker genom att njurarna, mer specifikt juxtaglomerulära apparaten, känner av när blodtrycket är för lågt. Då frisätts renin som klyver angiotensinogen, som produceras i levern, till angiotensin I. I framförallt lungkapillärerna klyvs angiotensin I till angiotensin II av angiotensin converting enzyme (ACE). Angiotensin II har direkt effekt genom att det ger vasokonstriktion. Det ger även effekt på binjurarna som frisätter aldosteron som ökar resorptionen av natrium i njurarna, och därmed behåller mer vatten vilket ökar blodvolymen och därmed blodtrycket. Den vasokonstriktion som uppstår gör att hjärtat för svårare att pumpa ut blodet, vilket påverkar ett redan svagt hjärta. (McGavin & Zachary, 2006). Angiotensin II har även visat sig ha inotrop effekt men även negativa effekter i form av multifokala nekroser, framförallt på den vänstra kammarväggen (Cleland & Reid 1996).

## ***Aldosteron escape***

Trots att ACE hämmas med ACE-hämmare så kvarstår inte sänkningen av aldosteron över tiden, även fast angiotensin II-nivån är fortsatt låg. Detta kallas aldosteron escape och är ett problem vid behandling med ACE-hämmare, då man sett en stark korrelation mellan plasmanivåerna av aldosteron och överlevnaden hos patienter med hjärtsvikt (Struthers 2004).

En anledning till att aldosteronnivåerna ökar är att enzymet kymas. Mastceller producerar kymas som klyver angiotensin I till angiotensin II oberoende av RAAS. Upp till 20-30% av det totala bildandet av angiotensin II kan vara kymasrelaterad (Kunori et al., 2005).

## **Behandling**

### ***Diuretika***

I första hand används loopdiuretika (t ex furosemid), som verkar vätskedrivande genom utsöndring av  $\text{Na}^+/2\text{Cl}^-/\text{K}^+$ , men framförallt natrium, i den uppåtgående delen av Henles slynga. Detta minskar blodvolymen och ger minskat fyllnadstryck i kammaren, men även minskat lungödem p g a det minskade kapillärtrycket. Loopdiuretika har, till skillnad från de andra typerna av diuretika, en verkningsgrad som är direkt dosberoende upp till höga doser (s k high-ceiling), vilket gör det till ett mer potent diuretikum. Natriumförlusten kan aktivera RAAS, vilket inte är önskvärt vid hjärtsvikt, och loopdiuretika bör därför kombineras med ACE-hämmare (Smith 2006).

En nackdel med loopdiuretika är att det kan ge hypokalemi hos högdospatienter som tar det under lång tid (Kvart C, Sveriges Lantbruksuniversitet, pers medd, 2010). Därför bör patienter som får loopdiuretika kontrolleras noggrant så att de inte får för låga värden, vilket kan ge arytmier. ACE-hämmare kan användas för att minska denna bieffekt, men eftersom ACE-hämmare inte är hundra procentigt verksamma p g a aldosteron escape, kan det kombineras med användande av spironolacton som är kaliumsparande genom att verka som kompetitiv aldosteronhämmare i distala tubuli ( Smith 2006).

### ***Pimobendan***

Pimobendan är ett benzimidazol-pyridazinonderivat som har inotrop effekt genom att öka myokardiets kalciumkänslighet, till skillnad från de klassiska hjärtglykosiderna (t ex digoxin), som verkar genom att öka den intracellulära halterna av kalcium. Det ger pimobendan fördelen att det inte påverkar hjärtats syreförbrukning, vilket är en klar fördel vid hjärtsvikt då syreförsörjningen redan är nedsatt av sjukdomen.

Perifert verkar pimobendan som en inhibitor på fosfodieteras III, vilket sänker dess aktivitet och ger en vasodilaterande effekt genom ökat utflöde av intracellulärt kalcium ( Lombard et al., 2006; Atkinson et al., 2009).

### ***ACE-hämmare***

ACE-hämmare verkar genom att hämma ACE och därmed bildandet av angiotensin II. Detta gör att ACE-hämmare har en vasodilaterande effekt och detta ger minskad pre- och afterload, vilket ger en bättre hjärtfunktion i systole (Cleland & Reid 1996). Det används även som

komplement till diuretika för att motverka RAAS-påslag och de natriumförluster som diuretikan medför.

I en av de största studierna av ACE-hämmares effekt på asymptomatiska hundar med myxomatös klaffdegeneration, visade det sig att ACE-hämmare inte har preventiv effekt på asymptomatiska djur när det gäller utvecklingen av hjärtsvikt jämfört med en placebogrupp. Detta skulle enligt författarna kunna tillskrivas uppreglering av angiotensin II-receptorer när ACE-hämmare sätts in. I studien användes cavalier King Charles-spaniels eftersom de dels är vanligt förekommande i norra Europa och dels att de drabbas tidigt av sjukdomen. Genom att begränsa studien till en ras med en specifik sjukdom fick man en väldigt homogen testpopulation vilket gör att styrkan i studien ökar. Den ACE-hämmare som användes i studien var enalapril (Kvart et al., 2002).

Till skillnad från människa och råttor så ger ACE-hämmare heller ingen dämpande effekt på vänsterkammarförstoring orsakat av volume overload hos hund (Cleland & Reid 1996); Kvart et al., 2002).

### **$\beta$ -blockerare**

$\beta$ -blockerare fungerar genom att blockera de adrenerga  $\beta$ -receptorerna. Eftersom det finns både selektiva och ickeselektiva  $\beta$ -blockerare är det viktigt att veta vilka som används, då de ickeselektiva även ger oönskad påverkan på andra organ. Dock så finns det ingen hundraprocentigt selektiv blockerare. Hjärtat har  $\beta_1$ - och  $\beta_2$ -receptorer, medan andra organ saknar  $\beta_1$ -receptorer och istället bara har  $\beta_2$ -receptorer (Rang & Dale 2003).

$\beta$ -blockerare verkar genom att öka det intracellulära kalciumet i myocyterna, vilket ger en inotrop effekt. Detta kräver dock både mer syre och ger en ökad energiåtgång (Lombard et al., 2006).

$\beta$ -blockerare ger hos hundar som har kraftig regurgitation p g a mitralisinsufficiens en ökad kontraktill förmåga som närmar sig den som friska hundar har. Hundarna i en studie av Tsutsui et al. (1994) utsattes för ett ingrepp som motsvarade en femtioprocentig nedsättning i slagvolym. En möjlig orsak till detta skulle kunna vara en förbättring av kardiocyters inneboende förmåga att öka sin kontraktionskraft vid frånvaro av adrenerg stimuli. I studien användes esmolol, som är en  $\beta_1$ -specifik blockerare (andra generationens  $\beta$ -blockerare) och tillhör antiarytmiska klass II (Tsutsui 1994; Rang & Dale 2003).

## DISKUSSION

Studier med försök till profylaktisk behandling har hittills visat sig problematisk p g a dålig eller utebliven effekt. ACE-hämmare har ingen effekt alls (Kvart et al., 2002), och som visat har pimobendan endast relativt kortvarig effekt hos asymptomatiska djur.

Mellan diagnos och symptom kan det gå flera år, och hunden kan fungera förhållandevis väl under denna tid. Det är en ekonomisk fråga ur två aspekter; dels för djurägaren, som kommer få en långvarig och stor kostnad för medicineringen, men även huruvida man lägger tid, pengar och forskarresurser på något som innan sjukdomstecken uppvisas inte orsakar varken djur eller djurägare problem. Frågan är om man behöver behandla asymptomatiska djur när det finns bra behandlingsmetoder för symptomatiska djur, även om man skulle finna en profylaktisk behandling.

Samtidigt finns risken att man så fort mitralisinsufficiens upptäcks, p g a okunskap eller bekvämlighet, slentrianmässigt sätter in en medicinering som fungerar vid hjärtsvikt. ACE-hämmare har satts in profylaktiskt utan belägg för att de har avsedd verkan och enbart baserat på det faktum att de fungerat vid hjärtsvikt. Det kan heller aldrig vara försvarbart att sätta in medicinering för att lugna djurägaren (en sorts djurägarplacebo). Den kliniska nyttan för djuret och den professionella kunskapen måste alltid väga tyngre än den individuella djurägarens oro. Viktigt här är dock att förklara varför man inte sätter in medicin trots att djuret är sjukt och förklara för djurägaren vad denne kan göra för att vara mer förberedd om och/eller när det övergår i hjärtsvikt.

Sedan finns alltid aspekten att all medicinering har mer eller mindre biverkningar. Är det då försvarbart att medicinera och riskera de eventuella biverkningar som kan uppkomma? Här får man i så fall väga de fördelar som ett uppskjutande i sjukdomsförloppet innebär mot de biverkningar som kan uppstå.

Ett sådant exempel uppstår vid behandling med diuretika där man för att förhindra hjärtpåverkan p g a hypokalemi, sätter in ACE-hämmare. Nackdelen med detta är att ACE-hämmare inte har en bestående verkan över tid, vilket leder till att man får sätta in ytterligare medicin för att motverka aldosteronuppgången p g a den aldosterone escape som uppstår. I litteraturen finns inga belägg för att man försökt hindra denna aldosterone escape vid behandling med ACE-hämmare. Problematiskt är att mastceller fyller betydligt fler funktioner än just denna kymasutsöndring.

Intressant är att det finns en ärftlig faktor i sjukdomen som är mer eller mindre belagd, men inte närmare utforskad. Som med många andra ärftliga sjukdomar vore det ju önskvärt att kunna avla bort en sjukdom ur populationen så att den aldrig behöver bli ett problem. Men eftersom man inte kan avgöra om en hund kommer att bli sjuk förrän blåsljud konstateras, och det tar tid innan det utvecklas andra symptom, så skulle det krävas en undersökning av alla presumtiva avelsdjur innan de får gå i avel. Problemet är då om de vid auskultationstillfället inte har utvecklat blåsljud. Eventuellt skulle man då få väga in en åldersfaktor i det hela, vilket stöds av Swenson et al. (1996). I samma studie (Swenson et al., 1996) så finns det ett starkt samband (ca 70%) mellan föräldradjur och avkomma avseende blåsljud och klaffinsufficiens. Detta innebär att man genom att undersöka förekomsten av

mitralisinsufficiens hos föräldradjur kan uppskatta om det aktuella djuret är i farozonen eller inte. Fördelen med denna metod är att man inte behöver vänta med att låta den unga hunden gå i avel.

$\beta$ -blockerare visar en intressant effekt i och med att den förstärker den inotropa effekten hos hjärtpatienter, precis som pimobendan gör. Den avgörande skillnaden är den ökade syreåtgång som  $\beta$ -blockerare kräver, vilket kan vara problematiskt. Såvitt jag har funnit har man inte ställt de två läkemedelsgrupperna mot varandra för att utvärdera eventuella skillnader i sjukdomsutveckling, överlevnad och biverkningar.

Åsikterna går isär huruvida de positiva inotropa effekterna av pimobendan är bestående. Oullet et al. (2009) menar att de inte kvarstår under längre period (tre månader res sex månader) medan Lombard et al. (2006) inte nämner något om det, utan tvärtom skriver att det ökar överlevnaden och välmåendet i det långa loppet. Oullet undersökte bara asymptomatiska djur, medan Lombard hade detta som ett exklusionskriterie, vilket skulle kunna peka på att pimobendan bara har kvarstående effekt hos symptomatiska djur. Även i QUEST-studien (Häggström et al., 2008) påvisades en klart positiv överlevnad med pimobendan, i snitt dubbelt så lång tid som om bara ACE-hämmare använts. Denna positiva effekt kvarstod även efter det att man kompenserat för flera variabler.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, Gordon, S., Häggström, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V. & Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease, *Journal of veterinary internal medicine* 23, no. 6, 1142-1150.
- Atkinson, K.J., Fine D.M., Thombs, L.A., Gorelick, J.J. & Durham, H.E. (2009). Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, no. 6, 1190-1196.
- Black, A., French, A.T., Dukes-McEwan, J., Corcoran, B.M. (2005). Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve, *American Journal of Veterinary Research* 66, no. 8, 1408-1414.
- Chiavegato, D., Borgarelli, M., D'Agnolo, G. & Santillo, R. A. (2009) Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease, *Veterinary radiology & ultrasound* 50, no. 3, 253-258.
- Cleland, S. & Reid, J. (1996). The renin-angiotensin system and the heart, A historical review, *Heart* 76, no. 3, 7-12.
- Corcoran, B. M., Black, A., Anderson, H., McEwan, J.D., French, A., Smith, & Craig, D. (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration., *American journal of veterinary research* 65, no. 2, 198-206.
- Häggström, J., (1996). *Chronic valvular disease in Cavalier King Charles Spaniels - Epidemiology, inheritance and pathophysiology*. Uppsala. SLU Repro
- Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J.-G., Patteson, M., Åblad, B., Bussadori, C.M., Glaus, T., Kovačević, A., Rapp, M., Santilli, R.,A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M.C., Deinert, M., Little, C.,J.,L., Kwart, C., French, A., Rønn-Landbo, M., Wess, G., Eggertsdottir, A.V., O'Sullivan, M.L., Schneider, M., Lombard, C.W., Dukes-McEwan, J., Willis, R., Louvet, A., & DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease, The QUEST study, *Journal of veterinary internal medicine* 22, no. 5, 1124-1135.
- Häggström, J., Höglund K. & Borgarelli, M., (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease, *The journal of small animal practice* 50, 25-33.
- Kunori, Y., Muroga, Y., Iidaka, M., Mitsunashi, H., Kamimura, T. & Fukamizu, A. (2005). Species Differences in Angiotensin II - Generation and Degradation by Mast Cell Kymases, *Journal of Receptors and Signal Transduction* 25, no. 1, 35.
- Kwart, C., Häggström, J., Duelund Pedersen H., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A-K., Tidholm, A., Bsenko, K., Ahlgren, E., Ilves, M., Åblad, B., Falk, T., Bjerkås, E., Gundler, S., Lord, , Wegeland, G., Adolfsson, E. & Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation, *Journal of veterinary internal medicine* 16, no. 1, 80-88.

- Lombard, C.W., Jons, O., & Bussadori, C. M., (Juli 1, 2006). Clinical Efficacy of Pimobendan Versus Benazepril for the Treatment of Acquired Atrioventricular Valvular Disease in Dogs, *Journal of American Animal Hospital Association* 42, no. 4, 249-261.
- McGavin, M., D., & Zachary, J. J., (2006) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th ed.
- Oullet, M., Bélanger, M.C., DiFruscia, R., & Beauchamp, G. (3, 2009). Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, no. 2, 258-263.
- Palaniyandi, S. S., Nagai Y., Watanabe, K., Ma, M., Veeraveedu, T., Prakash, , Kamal, F. A., Abe, Y., Yamaguchi, K., Takagawa, H., Kodama, M., & Aizawa, Y. (10, 2007). Chymase Inhibition Reduces the Progression to Heart Failure After Autoimmune Myocarditis in Rats, *Experimental Biology and Medicine* 232, no. 9, 1213-1221.
- Rang, H. Dale, M. M. Ritter, J. M. Moore, K. (2003). *Pharmacology*, 5<sup>th</sup> ed. London, Churchill Livingstone.
- Smith, P., (2006). Management of chronic degenerative mitral valve disease in dogs, *In Pract.* 28, no. 7, 376-383.
- Struthers, A. ( 2004). The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure, *European Journal of Heart Failure* 6, no. 5, 539-545.
- Swenson L., Häggström J., Kwart C., Juneja K., (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, no. 12.
- Tsutsui, H., Spinale, F. G., Nagatsu, M., Schmid, G., Ishihara, K., DeFreyte G., Cooper, IV G., & Carabello, B.A. (1994). Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation., *Journal of Clinical Investigation* 93, no. 6 , 2639-48.