



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# **Sedering av hund och katt med kardiomyopati**

- Hur sedativa läkemedel påverkar cirkulationen vid  
dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati

*Alexander Hanberger*

*Uppsala  
2017*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2017:31*



# **Sedering av hund och katt med kardiomyopati**

## **Hur sedativa läkemedel påverkar cirkulationen vid dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati**

### **Sedation of dogs and cats with cardiomyopathy**

#### **The circulatory effects of sedative drugs on patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy**

*Alexander Hanberger*

**Handledare:** Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Eva Tydén, institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2017

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2017:31

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** sedering, läkemedel, dilaterad kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyopati

**Key words:** sedation, drugs, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för klinisk vetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING .....	1
SUMMARY .....	3
INLEDNING.....	4
MATERIAL OCH METODER .....	4
LITTERATURÖVERSIKT .....	5
Dilaterad kardiomyopati.....	5
Förekomst .....	5
Patofysiologi.....	5
Symptom, diagnos och behandling.....	6
Hypertrofisk kardiomyopati .....	7
Förekomst .....	7
Patofysiologi .....	7
Symptom, diagnos och behandling.....	8
Sedering.....	8
Sederande läkemedel .....	8
Jämförande studier om sedativa läkemedel .....	11
DISKUSSION.....	12
Skillnader i patofysiologi .....	12
Cirkulatorisk påverkan .....	13
Sedering vid dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati .....	14
LITTERATURFÖRTECKNING.....	16



## SAMMANFATTNING

Alfa<sub>2</sub>-agonister, acepromazin och benzodiazepiner är vanliga sedativa läkemedel inom veterinärmedicin och dessa skiljer sig åt vad gäller effekt och biverkningar. Individuella skillnader och sjukdomstillstånd är faktorer som kan göra att patienter reagerar olika på läkemedel. En stor utmaning sederer av cirkulatoriskt instabila patienter då många sederande läkemedel har stor påverkan på cirkulationen. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur alfa<sub>2</sub>-agonister, acepromazin och benzodiazepiner påverkar individer med dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati utifrån läkemedlens effekt och biverkningar samt sjukdomarnas patofysiologi.

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en vanlig hjärtsjukdom bland stora hundar och kännetecknas av ett generellt förstorat, dilaterat och avrundat hjärta. Patofysiologin karaktäriseras av en hjärtsvikt orsakad av nedsatt systolisk funktion. Vad gäller cirkulatoriska förändringar gynnas patienter med DCM av ett sänkt blodtryck för att minska det afterload hjärtat arbetar mot. Sjukdomen leder även till en sänkt hjärtminutvolym och för att upprätthålla denna bör hjärtats kontraktilitet öka och hjärtfrekvensen bibehållas. Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är kattens vanligaste kardiomyopati och kännetecknas av en hypertrofi av hjärtmuskulaturen och ett minskat kammarlumen. Patofysiologin karaktäriseras av hjärtsvikt orsakad av en försämrad diastolisk funktion. Fyllnadsgraden är försämrad på grund av ett förminskat kammarlumen och en stelhet i hjärtmuskulaturen. Sjukdomstillståndet gynnas av en sänkt hjärtfrekvens. Detta ger en förlängd fyllnadstid enligt den omvända korrelationen mellan hjärtfrekvens och fyllnadstid.

Alfa<sub>2</sub>-agonister fungerar som potent dosberoende sedativum och verkar genom att hämma frisättning av noradrenalin via negativ feedback. Effekter av alfa<sub>2</sub>-agonister är sederer, analgesi och muskelrelaxering. Biverkningar innefattar bland annat bradykardi, andningsdepression och kräkningar. Benzodiazepiner har en muskelrelaxerande och antiepileptisk verkan genom att förstärka GABA's inhibitoriska verkan på nervsystemet. Benzodiazepiner ger inte alltid tillfredsställande sederer och kan leda till att patienter exciterar. Acepromazin verkar bland annat som antagonist på dopamin- och  $\alpha_1$ -receptorer. Vid sederer med acepromazin kan blodtrycksfall ses som biverkning.

Jämförande studier på friska djur som ställer läkemedlen mot varandra visar att acepromazin sänker blodtrycket betydligt mer än både alfa<sub>2</sub>-agonister och benzodiazepiner, som båda visar små eller inga förändringar i blodtryck. Vad gäller minskning i hjärtfrekvens har alfa<sub>2</sub>-agonister har den största påverkan, följt av acepromazin och till sist benzodiazepiner, som i vissa fall kan orsaka en höjd hjärtfrekvens.

Det behövs mer forskning om effekter av sedativa läkemedel på djur med dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati. Vilka sedativa läkemedel som är lämpliga att använda vid respektive sjukdom blir en extrapolering från kunskap om läkemedlens effekt på friska djur och sjukdomarnas patofysiologi. Denna litteraturstudie föreslår utifrån dessa parametrar att benzodiazepiner och eventuellt acepromazin är lämpliga sedativa läkemedel till patienter med

DCM. På samma sätt är alfa<sub>2</sub>-agonister och eventuellt acepromazin lämpliga sedativa läkemedel till patienter med HCM.



## SUMMARY

Alpha<sub>2</sub>-agonists, acepromazine and benzodiazepines are common sedatives in veterinary medicine. The individual differences and health status of the patients may influence the effect of the administered drugs and sedating patients with circulatory instability is even more challenging due to the circulatory effects of sedative drugs. The aim of this review is to examine the effects of alpha<sub>2</sub>-agonists, acepromazine and benzodiazepines on patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy.

Dilated cardiomyopathy is a heart disease commonly seen in large dog breeds which causes a rounded, dilated heart. The pathophysiology is characterized by a decreased systolic capacity. Circulatory changes that are beneficial for patients with dilated cardiomyopathy are a lower blood pressure and an increased contractility. A lower blood pressure will decrease the afterload and a higher contractility will increase the cardiac output. Hypertrophic cardiomyopathy is the most common cardiomyopathy in cats and is characterized by hypertrophy of the myocardium and consequently a small ventricular lumen. Due to the decreased ventricular lumen and a stiffness in the myocardium the main pathophysiological feature is a decreased diastolic capacity. A decreased heart rate is beneficial for patients suffering from hypertrophic cardiomyopathy. It will increase the filling time of the heart, thus increasing the diastolic function.

Alpha<sub>2</sub>-agonists decrease the release of norepinephrine through negative feedback. The effects seen by alpha<sub>2</sub>-agonists are sedation, analgesia and muscle relaxation. Side effects include bradycardia, respiratory depression and vomiting. Benzodiazepines increase the inhibitory effect of GABA. They have a muscle relaxing and antiepileptic effect but do not always give a sufficient sedation and may cause excitement of the patient. Acepromazine is an antagonist on dopamine and alpha<sub>1</sub>-receptors. When sedating with acepromazine, a drop in blood pressure can occur. Comparing studies on healthy animals show that acepromazine decreases the blood pressure more than both alpha<sub>2</sub>-agonists and benzodiazepines. Alpha<sub>2</sub>-agonists have the greatest effect on heart rate, lowering the heart rate more than acepromazine. Benzodiazepines have the least effect, sometimes even increasing the heart rate.

There is a need for studies that explore the effect of sedative drugs on patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy. Which of the above mentioned sedative drug to use according to this review study is based on the observed effects on healthy animal and the pathophysiology of the diseases. This study suggests that benzodiazepines and possibly acepromazine are the drugs to be used for patients with dilated cardiomyopathy and alpha<sub>2</sub>-agonists and possibly acepromazine for patients with hypertrophic cardiomyopathy.

## INLEDNING

Sedering av patienter är vanligt förekommande i det dagliga arbetet på smådjurskliniker. Anledningar till att sedera djur är många och kan innefatta att underlätta undersökning och behandling av stressade patienter eller som premedicinering inför anestesi. Idag används ett flertal sedativa läkemedel och dessa skiljer sig åt, bland annat vad gäller verkningsmekanism och biverkningsprofil. På grund av individskillnader reagerar patienter olika på läkemedlen. Sjukdom är ytterligare en faktor som kan göra att djuren kan reagera olika och därför krävs eftertanke vid val av läkemedel. En stor utmaning är cirkulatoriskt instabila patienter då många sederande läkemedel har stor påverkan på just cirkulationen.

Kardiomyopati är vanligt förekommande hjärtsjukdomar där dilaterad kardiomyopati (DCM) är hundens vanligaste hjärtsjukdom medan hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är vanligt hos katt (Grubb *et al.* 2011). DCM karaktäriseras av ett avrundat, förstorat hjärta med nedsatt kontraktilitet och är vanligt förekommande hos stora hundraser. Sjukdomen förekommer sällan på katt och är då ofta metaboliskt kopplat till taurinbrist. HCM är betydligt mer vanligt förekommande på katt och karaktäriseras av kraftigt förtjockad kammarvägg och nedsatt fyllnadsgrad. Dessa två sjukdomar har olika patofysiologi och klarar därför olika cirkulatoriska påfrestningar på varierande sätt (Ware, 2007).

Det finns mycket beskrivet om sedering på friska djur men mindre där man tar hänsyn till sjukdom. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur några av de vanligaste sederande läkemedlen påverkar individer med dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati utifrån läkemedlens effekt och biverkningar samt sjukdomarnas patofysiologi.

Frågor som litteraturstudien besvarar är följande:

- Hur skiljer sig sjukdomarna HCM och DCM patofysiologiskt?
- Vilken cirkulatorisk påverkan har alfa<sub>2</sub>-agonister, benzodiazepiner och acepromazin?
- Vilka sederande läkemedel är lämpligt att ge patienter med HCM respektive DCM?

## MATERIAL OCH METODER

För att hitta relevanta artiklar till denna litteraturstudie har databaserna PubMed, Web of Science och Google Scholar använts. Sökorden innefattade bland annat: Dilated cardiomyopathy OR DCM AND dog OR canine, hypertrophic cardiomyopathy OR HCM AND cat OR feline, sedation OR immobilization AND small animal OR dog OR canine OR cat OR feline.

Källförteckningar från artiklar som visade sig vara relevanta kunde sedan också användas för att hitta ytterligare referenser. Referenser och grundläggande fakta har även hämtats från FASS Vet 2017 och facklitteratur som *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia, second ed.* och *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine.*

## LITTERATURÖVERSIKT

Då studien syftar på att undersöka hur sedativa läkemedel påverkar hund och katt med dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati kommer litteraturöversikten inledas med en presentation av sjukdomarna, deras förekomst, patofysiologi, kort om symptom och diagnostisering samt behandling. Litteraturöversikten fortsätter sedan med att presentera några vanliga sedativa läkemedel och deras effekter och slutligen presenteras ett antal jämförande studier som ställer läkemedlen emot varandra.

### Dilaterad kardiomyopati

#### **Förekomst**

Dilaterad kardiomyopati, eller DCM från engelskans *dilated cardiomyopathy*, är hundens kardiomyopati. Större hundar är överrepresenterade och raser som boxer och dobermann pinscher är vanligt drabbade. Mer än 20 % av hundarna i en studie som följt 412 dobermannhundar insjuknade i DCM (Wess *et al.*, 2010). I en retrospektiv studie som undersökt 369 hundar av blandade raser med DCM var medianvikten 37 kg och mer än 95 % av de drabbade vägde över 15 kg (Martin *et al.*, 2009). Ett undantag gäller dock cocker spaniel som är överrepresenterad bland de mindre raserna.

Sjukdomen ses oftare hos handjur än tikar (Martin *et al.*, 2009; Tidholm & Jönsson, 1997). I studien på 369 hundar är fördelningen 76 % hanar. Åldersfördelningen för sjukdomsdebut varierar mellan 3 månader och femton år men vanligen drabbas djur i åldrarna 6 till 8 år. Sjukdomsförloppet kan vara snabbt och efter ställd diagnos är prognosen för överlevnad 4 till 5 månader (Martin *et al.*, 2009).

#### **Patofysiologi**

Vid DCM ses ett generellt förstorat och avrundat hjärta. Dilatation av förmak och kammare ses främst på vänstra sidan eller i kombination med högra. Endast dilatation av högersidan förekommer men är ovanligt (Tidholm & Jönsson, 1997). Även uttöjda och atrofiska papillarmuskler kan förekomma (Ware, 2007). Sjukdomen karaktäriseras av två histologiska varianter. Den ena ses som tunna, vågiga och försvagade muskelfibrer och i vissa fall fibros, vilket är den vanligaste formen och förekommer på alla drabbade raser. En annan histologisk variant är den så kallade fettinfiltrerade, degenerativa typen som oftare ses hos dobermann (Tidholm & Jönsson, 2005).

Patofysiologin karaktäriseras av en nedsatt kontraktionsförmåga och därmed en minskad hjärtminutvolym samt kroppens kompensatoriska mekanismer för att upprätthålla jämnvikt (Nelson & Guillermo Couto, 2014). Hjärtminutvolym beräknas genom slagvolym x hjärtfrekvens (Dukes McEwan, 2000). Då slagvolymen minskar på grund av nedsatt kontraktilitet kommer kroppen att öka hjärtfrekvens för att upprätthålla hjärtminutvolymen (Nelson & Guillermo Couto, 2014).

Baroreceptorer, bland annat i aortabågen, känner av en sänkning i blodtryck vilket leder till ett reflexmässigt sympatikuspåslag och utsöndring av adrenalin och noradrenalin från binjuren

(Dukes McEwan, 2000). Det är visat att hundar med DCM har förhöjda halter adrenalin och noradrenalin i blodet (Borgarelli *et al.*, 2001). En ökad halt cirkulerande adrenerga substanser kommer att stimulera hjärtat att slå snabbare och kraftigare. Sympatikuspåslaget kommer också att påverka kärlbädden genom att stimulera en vasokonstriktion för att upprätthålla det minskade blodtrycket. En arteriell vasokonstriktion kommer att leda till ett ökat afterload (Dukes McEwan, 2000), vilket syftar på det tryck som hjärtat arbetar mot då det pumpar blod från vänster kammare ut i kroppen (Spudich, 2014). Kroppens försök att återställa blodtrycket med hjälp av en vasokonstriktion kommer därmed att öka påfrestningen på det dilaterade hjärtat med den redan nedsatta kontraktiliteten (Dukes McEwan, 2000).

Renin-angiotensin-aldesteron-systemet (RAAS) är ytterligare en mekanism för kroppen att försöka uppnå homeostas (Tidholm *et al.*, 2001b). Vid ett lägre blodtryck kommer RAAS aktiveras: Renin frisätts från juxtaglomerulära celler och orsakar en signalkaskad som slutligen leder till ökade nivåer av angiotensin som påverkar kärlbädden till vasokonstriktion och aldosteron som bidrar till ökat återupptag av natriumjoner och därmed vatten (Sjaastad *et al.*, 2010). Det är visat att hundar med DCM har förhöjda halter renin och aldosteron i blodet (Borgarelli *et al.*, 2001).

### **Symptom, diagnos och behandling**

De kliniska symptom som patienter med DCM uppvisar är bland annat dyspné, hosta, depression, inapetens, viktninskning, svimningar, takykardi och arytmier (Martin *et al.*, 2009; Tidholm *et al.*, 2001a; Tidholm & Jönsson, 2005)

DCM kan ses på röntgenbilder som ett förstorat hjärta, lungödem och ibland även vätska i bröst- och bukhåla (Ware, 2007). Det går dock inte att säkerställa diagnosen DCM på sådana fynd då de inte är specifika för sjukdomen utan uppkommer generellt vid hjärtsvikt. Den känsligaste diagnosmetoden är ultraljud. Enligt en publikation med riktlinjer för diagnostisering av DCM ska följande kriterier uppfyllas för att diagnos skall kunna ställas; dilatation av vänster kammare, nedsatt systolisk kapacitet och avrundad form på vänster kammare (Dukes McEwan *et al.*, 2003).

För att öka hjärtats nedsatta kontraktilitet används positivt inotropa läkemedel, det vill säga läkemedel som ökar kontraktiliteten. Exempel på sådana läkemedel är pimobendan (Borgarelli *et al.*, 2001) vilket är en fosfodiesterashämmare som verkar förutom inotropiskt även vasodialterande, vilket ger ett minskat afterload (FASS VET., 2017a).

Behandling av DCM handlar i övrigt till stor del om att åtgärda eller förbättra följderna av den hjärtsvikt som sjukdomen orsakar (Dukes McEwan, 2000). Ödem kan uppstå vid hjärtsvikt som en följd av ett ökat hydrostatiskt tryck och för att behandla det används diuretika. I och med att vätskedrivande läkemedel orsakar en sänkt blodvolym och därför aktiverar RAAS bör diuretikabehandling ske i kombination med ACE-hämmare (Dukes McEwan, 2000) (Borgarelli *et al.*, 2001), vilket motverkar det oönskade RAAS-påslaget genom att hämma det enzym som omvandlar angiotensin I till angiotensin II (FASS VET., 2017b). Att motverka högt blodtryck är viktigt ur flera aspekter vid DCM då högt blodtryck belastar flera av kroppens organ. Njurar är känsliga och genom att minska ett högt blodtryck kan man undvika skador och organsvikt (Brown *et al.*, 2007). Ett minskat blodtryck kommer även att minska hjärtats arbetsbörda då det

ger ett minskat afterload. För att kontrollera arytmier som ses vid DCM används antiarytmika (Dukes McEwan, 2000). DCM kan slutligen leda till döden på grund av allvarligt lungödem eller arytmier och plötslig död som följd (O'Grady & O'Sullivan, 2004).

## **Hypertrofisk kardiomyopati**

### **Förekomst**

Hypertrofisk kardiomyopati, eller HCM från engelskans *hypertrophic cardiomyopathy*, är kattens vanligaste kardiomyopati (Payne *et al.*, 2015). Närmare 2 av 3 katter med kardiomyopati har den hypertrofiska formen (Ferasin, 2009). Vissa raser är predisponerade för sjukdomen. I en prevalensstudie på brittisk korthår med 329 katter diagnostiserades 8.5 % med HCM (Granström *et al.*, 2011). En annan studie som endast undersökte svenska katter av rasen maine coon visade en prevalens på mellan 9.5 % och 26.2 % beroende på vilka kriterier som användes vid diagnostiseringen (Ferasin, 2009; Gundler *et al.*, 2008). Hanar drabbas oftare än honor (Fox, 2003; Rush *et al.*, 2002) Sjukdomen är inte kopplad till någon specifik åldersgrupp (Gundler *et al.*, 2008; Rush *et al.*, 2002). En studie som undersökte 260 fall av HCM hos katter av flera olika raser var medianvärdet för överlevnad knappt två år med varierande understödande behandling (Rush *et al.*, 2002).

### **Patofysiologi**

Vid HCM ses en hypertrofi av hjärtmuskulaturen och ett minskat kammarlumen. Hypertrofin varierar i grad och placering (Gundler *et al.*, 2008) men är vanligen lokaliserad till vänster kammare (Granström *et al.*, 2011). Dilaterat vänster förmak ses vanligen som en följd. HCM har ett distinkt histopatologiskt utseende som karaktäriseras av oordnade hypertrofiska myocyter, så kallad *myocyte disarray*. Interstitiell fibros är också vanligt hos drabbade individer (Fox, 2003).

Patofysiologin karaktäriseras av hypertrofi och en försämrad diastolisk funktion med hjärtsvikt som följd. En kombination av minskat kammarlumen som orsakas av den förstörade hjärtmuskulaturen samt en stelhet i kammarväggen orsakat av fibros är bakomliggande orsaker till en försämrad fyllnadsgrad (Ware, 2007). Den allt mer tilltagande hypertrofin blir en nedåtgående spiral. En följd kan vara ischemi i myokardet vilket i sin tur orsakar den fibros som ses histologiskt (Ferasin, 2009). Ischemi kan även öka risken för arytmier (Ware, 2007). Vidare orsakar hypertrofin ett onormalt blodflöde och ökar därmed risken för trombbildning (Smith *et al.*, 2003). Trombembolism, speciellt ridande aortatrombos, är en vanlig dödsorsak vid HCM (Payne *et al.*, 2015). 20 % till 40 % av katter med HCM drabbas av arteriell trombembolism (Rush, 1998).

I övrigt liknar den hypertrofiska kardiomyopatin den dilaterade då båda orsakar hjärtsvikt. Även vid HCM kan drabbade patienter få en aktivering av RAAS (Ware, 2007) och sympatikuspåslag (Ferasin, 2009). Sympatiskt stimulerad takykardi minskar fyllnadstiden under diastole och försämrar där med den diastoliska kapaciteten ytterligare (Rush, 1998). Dödsfall på grund av HCM sker vanligen genom hjärtsvikt, aortatrombos och plötslig död (Payne *et al.*, 2015).

## **Sympton, diagnos och behandling**

Kliniska symptom som ses hos patienter med HCM är bland annat blåsljud, dyspné och takykardi. Långt gångna patienter visar ofta tecken på lungödem så som höjd andningsfrekvens och hjässing. Patienter med mindre långt gången HCM kan gå år utan att visa symptom (Ware, 2007).

Väl utvecklad HCM ses på röntgenbilder som förstorat vänster förmak och kammare. Ibland ses även tecken på hjärtsvikt så som lungödem eller hydrotorax. Diagnos ställs vanligtvis med hjälp av ultraljud (Ware, 2007). Hypertrofi av vänster kammare hos katt kan dock ha flera orsaker. Både hypertoni och hyperthyroidism kan orsaka liknande förändringar i hjärtmuskeln. För att ställa diagnosen hypertrofisk kardiomyopati måste man därför utesluta att det inte är högt blodtryck eller hormonrubbingar som orsakar den vänstersidiga hypertrofin (Fox, 2003).

Då försämrad diastolisk kapacitet karakteriserar sjukdomen är det en viktig angreppspunkt för behandling. Tiden under diastole är beroende av hjärtfrekvensen, ju högre hjärtfrekvens desto kortare fyllnadstid. Målet är därför att sänka hjärtfrekvensen. Det kan åstadkommas med exempelvis  $\beta$ -antagonister eller kalciumkanalsantagonister. Likt DCM fokuserar behandlingen i övrigt på hjärtsviktsbehandling: vätskedrivande, ACE-hämmare och antiarytmika (Ware, 2007). Ytterligare en viktig aspekt i behandlingen av HCM är att motverka trombbildning. Acetylsalicylsyra är exempel på antikoagulantia. Det verkar genom att hämma enzymet cyclooxygenas och därmed sänker nivåerna av tromboxan som bidrar till trombocyttaggregation (Rush, 1998; Smith *et al.*, 2003).

## **Sedering**

### **Sederande läkemedel**

#### *Alfa<sub>2</sub>-agonister*

Som namnet antyder utövar alfa<sub>2</sub>-agonister sin effekt genom att binda till alfa<sub>2</sub>-receptorer som finns lokaliserad i flera vävnader. Den endogena agonisten till alfa<sub>2</sub>-receptorn är noradrenalin. I nervsystemet är alfa<sub>2</sub>-receptorerna lokaliserade presynaptiskt och fungerar som autoreceptorer (Muir *et al.* 2011). Om en alfa<sub>2</sub>-receptor i nervsystemet stimuleras kommer frisättningen av mer noradrenalin att hämmas genom en negativ feedbackmekanism (Murrell & Hellebrekers, 2005).

Kliniskt används alfa<sub>2</sub>-agonister till sedering och vid premedicinering inför anestesi. Det är visat att låga doser alfa<sub>2</sub>-agonister i kombination med opioider ger tillfredsställande sedering (Puighibet *et al.*, 2015). Förutom att fungera som potent dosberoende sedativum har alfa<sub>2</sub>-agonister andra effekter så som analgesi och muskelrelaxering. Effekten är praktiskt reversibel med hjälp av alfa<sub>2</sub>-antagonister (Cullen, 1996).

Alfa<sub>2</sub>-agonister kan ha flera cirkulatoriska biverkningar. Kärlbädden stimuleras initialt till en vasokonstriktion och därefter dilataterar kärlen med blodtrycksfall som följd. Det minskade sympatiska påslaget orsakat av alfa<sub>2</sub>-agonister kan också orsaka en bradykardi och en sänkt hjärtminutvolym (Cullen, 1996; Murrell & Hellebrekers, 2005). Övriga biverkningar som kan

ses är bland annat andningsdepression, hämmad tarmmotorik, hypotermi och kräkningar (FASS VET., 2017c).

### *Benzodiazepiner*

Benzodiazepiner utövar sin verkningsmekanism på GABA<sub>A</sub>-receptorer. De binder in till ett separat bindningsställe på GABA<sub>A</sub>-receptorn och förstärker bindningen mellan receptorn och den endogena substansen GABA (Muir *et al.* 2011). GABA verkar inhibitoriskt på nervsystemet genom att öppna kloridjonkanaler och därmed orsaka hyperpolarisation av nervceller vilket resulterar i en minskad signalöverföring. Benzodiazepiner förstärker därmed en inhibitorisk signalväg i nervsystemet. (Rang *et al.*, 2012)

Benzodiazepiner kan kliniskt användas för sin muskelavslappande verkan vid premedicinering och för att underlätta intubering. De används också som antiepileptika (Muir *et al.* 2011). Sedativ effekt uppnås inte vid ensam användning men kan i kombination med en opioid användas vid sedering.

Administration av benzodiazepiner kan få patienter att excitera. I övrigt kan benzodiazepiner orsaka dysföri och ataxi. Få cirkulatoriska biverkningar ses (Biermann *et al.*, 2012).

### *Acepromazin*

Acepromazin är ett derivat av phenothiazin och ett av de vanligast använda sedativa läkemedlen inom veterinärmedicin. Acepromazin verkar som antagonist på dopamin- och α<sub>1</sub>-receptorer (Muir *et al.* 2011). Blockering av dopaminreceptorer har sedativ effekt och blockering av α<sub>1</sub>-receptorer i hjärtmuskulatur verkar antiarytmiskt (Hall *et al.*, 2001).

Kliniskt används acepromazin som lugnande och vid sedering. Då det även potentierar anestesimedel och analgetika används det ofta till premedicinering inför anestesi eller postoperativt för att för bättre återhämtning. Acepromazin har även en antiemetisk effekt. Vissa hundraser, exempelvis boxer, är känsligare för acepromazin än andra och kräver då lägre dos för att uppnå samma effekt (FASS VET., 2017d).

En viktig effekt som ses vid användning av acepromazin är blodtrycksfall. Det sker då perifera α<sub>1</sub>-receptorer i kärlbäddens glatta muskulatur blockeras, vilket orsakar en vasodilatation med blodtrycksfall som följd (Monteiro *et al.*, 2007).

### *Övriga sedativa läkemedel*

Vid sedering är det vanligt att kombinera sedativa läkemedel och en läkemedelsgrupp som vanligen kombineras med sedativa läkemedel är opioider. Exogena opioider binder till opioidreceptorer i nervsystemet och imiterar effekten av endogena opioider, endorfiner. Effekten varierar beroende på vilken undertyp av opioidreceptor (μ, delta eller kappa) som stimuleras. Stimulering av en presynaptisk opioidreceptor leder till minskad frisättning av transmittorsubstans. Postsynaptisk stimulering leder till hyperpolarisering och minskad signalöverföring (Muir *et al.* 2011).

Effekter som ses på systemnivå är bland annat sedering och analgesi. Opioider och andra sedativa läkemedel kan potentiера varandra. När de kombineras blir ofta den sedativa och analgetiska effekten större och därmed krävs lägre doser för att uppnå önskad effekt. Risken för excitation minskar också vid administrering av opioider i kombination andra opioider eller sedativa läkemedel jämfört med enbart opioider.

Andra mindre önskvärda effekter av opioider är andningsdepression, förstoppning, klåda, och i vissa fall även dysfori eller hallucinationer. Hundar kan drabbas av illamående och kräkningar. Vid administrering av en högre dos opioider kan katter kan excitera. Excitation hos hund vid administrering av opioider är ovanligt. Opioider har generellt en liten cirkulatorisk påverkan (Hall *et al.*, 2001).

Tabell 1. Sammanställning av biverkningar av läkemedel med sederande effekt

Läkemedel	Receptor	Cirkulatoriska biverkningar	Övriga biverkningar
<i>Alfa<sub>2</sub>-agonister</i>	alfa <sub>2</sub> -receptor	Blodtrycksfall, bradykardi, sänkt hjärtminutvolym	Andningsdepression, hämmad tarmmotorik, hypotermi, kräkningar
<i>Benzodiazepiner</i>	GABA <sub>A</sub> -receptor	-	Excitation, dysfori, ataxi
<i>Acepromazin</i>	Dopamin-, H1-receptor	α <sub>1</sub> -, Blodtrycksfall	-
<i>Opioider</i>	Opioidreceptorer	-	Andningsdepression, excitation hos katt, emetisk effekt hos hund, klåda, dysfori



## Jämförande studier om sedativa läkemedel

Tabell 2. Sammanställning av effekter av läkemedel enligt jämförande studier

Jämförelse	Dos	Sedering	Hjärtfrekvens	Blodtryck	Övrigt
<i>Acepromazin</i>	Acepromazin 20 µg/kg	Tillfredsställande	Liten sänkning	Kraftig sänkning	
<i>Alfa<sub>2</sub>-agonister</i> <i>(Saponaro et al., 2013)</i>	Medetomidin 2 µg/kg	Tillfredsställande	Kraftig sänkning	Oförändrat	Arytmi noterades på 7 av 10 hundar
<i>Acepromazin (+morfin)</i>	Acepromazin 0.05 mg/kg, 0.2% (morfin 0.5 mg/kg)	Tillfredsställande	Sänkning	Sänkning	
<i>Benzodiazepiner (+morfin)</i> <i>(Monteiro et al., 2014)</i>	Midazolam 0.5 mg/kg (morfin 0.05 mg/kg)	Lägre "sedation score"	Oförändrad	Oförändrat	2 av 9 exciterade
<i>Alfa<sub>2</sub>-agonister + Benzodiazepiner (+butorfanol)</i>	dexmedetomidin 5 µg/kg, midazolam 0.4 mg/kg (butorfanol 0.4 mg/kg)	Tillfredsställande	Kraftig sänkning	Liten sänkning	
<i>Benzodiazepiner (+butorfanol)</i> <i>(Biermann et al., 2012)</i>	midazolam 0.4 mg/kg (butorfanol 0.4 mg/kg)	Ej tillfredsställande	Höjning	Liten sänkning*	

\*=ej statistiskt signifikant

### *Acepromazin och alfa<sub>2</sub>-agonister*

I en studie på friska hundar (Saponaro *et al.*, 2013) jämfördes acepromazin med alfa<sub>2</sub>-agonisten medetomidin för att undersöka kardiovaskulära effekter av läkemedlen. Båda läkemedlen gav en tillfredsställande sedering. Acepromazin gav mindre sänkningar i hjärtfrekvens medan medetomidin orsakade en kraftig sänkning. Acepromazin visade en tydlig sänkning av blodtryck och vid administration av medetomidin var blodtrycket i princip oförändrat. För medetomidin noterades flera arytmiska händelser på 7 av 10 hundar. Ingen liknande händelse noterades när hundarna gavs acepromazin.

### *Acepromazin och benzodiazepiner*

En annan studie på friska hundar jämförde bland annat acepromazin med midazolam (benzodiazepin) som premedicinering, båda i kombination med opioiden morfin (Monteiro *et al.*, 2014). Acepromazin åstadkom en tillfredsställande sedering medan midazolam fick lägre resultat på mätningen av sedering. Två av de nio hundar som gavs midazolam visade tecken på excitation från fem minuter efter injektion av läkemedlet fram till induktion av anestesi. Acepromazin gav en större sänkning i hjärtfrekvens än midazolam, som visade näst intill oförändrade mätningar. De hundar som fick midazolam visade ingen förändring i blodtryck medan en sänkning av blodtryck sågs hos de djur som fick acepromazin.

### *Alfa<sub>2</sub>-agonister och benzodiazepiner*

En studie på friska katter undersökte bland annat sedativa och kardiovaskulära effekter (Biermann *et al.*, 2012) av sedativa läkemedel. Där jämfördes bland annat midazolam i kombination med opioiden butorfanol med midazolam i kombination med butorfanol och dexmedetomidin (alfa<sub>2</sub>-agonist). Katterna som gavs kombinationen midazolam, butorfanol och dexmedetomidin (MBD) fick en kraftig sänkning i hjärtfrekvens medan de som fick endast midazolam och butorfanol (MB) visade på en höjd hjärtfrekvens. Båda kombinationerna visade en liten, likvärdig sänkning av blodtryck. I den dos som gavs åstadkom inte endast MB en tillfredsställande sedering, vilket dock MDB gjorde.

## **DISKUSSION**

### **Skillnader i patofysiologi**

Trots att både dilaterad och hypertrofisk kardiomyopati leder till en liknande hjärtsvikt skiljer sig patofysiologin åt. Den dilaterade hjärtmuskulaturen som ses vid DCM leder till att hjärtat inte kan kontrahera normalt och därmed minskar den systoliska kapaciteten. Vid HCM har patienten istället en kraftigt förtjockad och stel hjärtmuskulatur med en minskad kammarlumen vilket gör att den diastoliska kapaciteten är reducerad.

Utifrån hur kroppens generella kompensatoriska mekanismer vid hjärtsvikt påverkar patienter med HCM och DCM på olika sätt kan skillnader i patofysiologi ses. Vasokonstriktion som syftar till att öka lågt blodtryck kommer bland annat att ge ett ökat afterload vilket kommer i sin tur kommer att öka arbetsbördan för den redan försvagade hjärtmuskulaturen vid DCM. Vid HCM kan tillståndet förvärras av den kompensatoriska takykardi orsakat av sympatikuspåslag

då den systoliska funktionen blir sämre på grund av den omvända korrelationen mellan hjärtfrekvens och fyllnadstid. Sympatikuspåslag, och därmed ett hjärta som slår kraftigare, kan däremot gynna patienter med DCM då det ökar hjärtminutvolymen.

På samma sätt ses skillnader i kardiomyopatiernas patofysiologi även i behandlingarnas angreppspunkter. Utöver hjärtsviktsbehandlingen som är liknande vid båda tillstånden ligger fokus på att öka hjärtats kontraktilitet vid DCM medan patienter med HCM gynnas av en sänkt hjärtfrekvens. Denna skillnad är en avgörande faktor i hur väl patienter med sjukdomarna klarar cirkulatoriska förändringar orsakade av läkemedel.

Utifrån vad som finns beskrivet om patofysiologin och behandling i litteraturen finns viktiga skillnader i cirkulatorisk instabilitet vid DCM och HCM och både påverkan på blodtryck och hjärtfrekvens bör beaktas när man diskuterar användning av sedativa läkemedel vid dessa sjukdomstillstånd.

### **Cirkulatorisk påverkan**

Flera sedativa läkemedel påverkar cirkulationen hos patienten mer eller mindre. Hur stor påverkan ett läkemedel har kan dock vara svårt att utläsa och läkemedel kombineras ofta vilket gör det svårt att veta varifrån effekten kommer. Därför är studier som aktivt jämför läkemedel med varandra intressanta i de fall man undersöker deras för- och nackdelar. Sådana undersökningar visar hur stor påverkan de har i förhållande i varandra. Både acepromazin och alfa<sub>2</sub>-agonister sänker blodtryck men vilket läkemedel påverkar patientens blodtryck mest blir tydligt när de ställs mot varandra.

Vid sedering med alfa<sub>2</sub>-agonister redovisas en kraftig sänkning i hjärtfrekvens både i studien från Saporano *et al.* och Biermann *et al.* En skillnad mellan studiernas resultat ses i blodtrycksförändrande effekt där Saporano *et al.* inte registrerade någon märkbar skillnad medan Biermann *et al.* fann en liten sänkning. De skillnader som sågs kan bero på att studierna använde olika doser och läkemedel (medetomidin och dexmedetomidin). I ena studien (Biermann *et al.*, 2012) kombineras dexmedetomidin med både midazolam och butorfanol samtidigt vilket är en trolig anledning till att resultatet varierar mellan studierna.

Acepromazin har en uttalad vasodilaterande effekt och rapport om blodtrycksfall är återkommande i studier. I både studien av Saporano *et al.* och den av Monteiro *et al.* kunde sänkning av blodtryck noteras vid sedering med acepromazin. Vad gäller hjärtfrekvens visar båda studierna att acepromazin åstadkom en mindre sänkning.

I en av två olika studier som jämförde benzodiazepiner med andra sedativa läkemedel resulterade sedering med benzodiazepiner inte i några förändringar i varken hjärtfrekvens eller blodtryck (Monteiro *et al.*, 2014). Den andra studien från Biermann *et al.* visade en höjning i hjärtfrekvens och en tendens till sänkning i blodtryck, dock ej statistiskt signifikant. Orsaker till de varierande resultaten kan vara att olika doser användes i de olika studierna samt att benzodiazepinerna kombinerades med olika opioider. Värt att poängtera är att benzodiazepiner åstadkom betydligt sämre sedering än både alfa<sub>2</sub>-agonister och acepromazin i båda studierna.

Utifrån undersökta studier är det rimligt att dra slutsatsen att acepromazin har tendens att sänka blodtrycket mer än både alfa<sub>2</sub>-agonister och benzodiazepiner. Skillnaden mellan alfa<sub>2</sub>-agonister och benzodiazepiner vad gäller blodtrycksförändring är svår att utläsa. I de separata studierna visade varken alfa<sub>2</sub>-agonister (Saponaro *et al.*, 2013) eller benzodiazepiner (Monteiro *et al.*, 2014) någon sänkning i blodtryck och i den jämförande studien (Biermann *et al.*, 2012) visade läkemedlen båda tendenser till en liten sänkning. Vad gäller sänkt hjärtfrekvens har alfa<sub>2</sub>-agonister den största påverkan, följt av acepromazin och till sist benzodiazepiner, som i ena studien till och med åstadkom en höjning av hjärtfrekvens (Biermann *et al.*, 2012).

### **Sedering vid dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati**

I det artikelsökande arbetet inför denna litteraturstudie har ingen studie hittats som aktivt undersöker alfa<sub>2</sub>-agonister, acepromazin eller benzodiazepiner på djur med antingen dilaterad eller hypertrofisk kardiomyopati. De studier som undersöker effekten av sedativa läkemedel som använts i litteraturöversikten är endast gjorda på friska djur. Här finns behov av mer forskning.

Att dra slutsatser om vilka sedativa läkemedel som är lämpliga att använda vid DCM respektive HCM blir endast en spekulativ extrapolering från kunskap om läkemedlens effekt på friska djur och sjukdomarnas patofysiologi. Slutsatser om huruvida ett läkemedel passar för patienter med en speciell sjukdom bör grundas på studier som undersöker just det läkemedlet på patienter med den aktuella sjukdomen. Även om det i en sådan studie skulle kunna finnas osäkerheter på grund av stor variation inom sjukdomsförlopp med mera, skulle det vara intressant att jämföra en sådan studie med det förväntade resultatet, utifrån läkemedelseffekt på friska djur och patofysiologi.

För patienter med DCM bör det optimala läkemedlet utifrån sjukdomens patofysiologi sänka blodtryck samt bibehålla hjärtfrekvens. Detta för att minska det afterload hjärtat arbetar mot och för att inte minska hjärtminutvolymen ytterligare. Alfa<sub>2</sub>-agonister bör inte användas då de har stor påverkan på hjärtfrekvens (Biermann *et al.*, 2012; Saponaro *et al.*, 2013). Acepromazin skulle kunna vara ett alternativ då det har mindre påverkan på hjärtfrekvens än alfa<sub>2</sub>-agonister och samtidigt har en blodtryckssänkande effekt (Monteiro *et al.*, 2014; Saponaro *et al.*, 2013). Även om patienter med DCM skulle gynnas av ett något sänkt blodtryck är det tveksam huruvida det är lämpligt att använda ett läkemedel som kan ge kraftiga blodtrycksfall till en cirkulatoriskt instabil patient. Ett alternativ skulle kunna vara att ge en lägre dos acepromazin om det minskar risken för kraftiga blodtrycksfall och ändå ger en godtagbar sedering. Att ge benzodiazepiner bör utifrån patofysiologi och läkemedelseffekt vara det bästa alternativet att ge patienter med DCM. I studien av Biermann *et al.* åstadkom benzodiazepiner tillsammans med butorfanol en liten sänkning i blodtryck samt en höjning i hjärtfrekvens vilket hade varit lämpliga effekter vid sjukdomen. Nackdelen och det stora problemet med benzodiazepiner är att den sedativa effekten är tveksam och att risk för excitation föreligger (Monteiro *et al.*, 2014), vilket gör att läkemedlet kanske bara lämpar sig till lugna patienter.

För patienter med HCM bör det optimala läkemedlet utifrån sjukdomens patofysiologi sänka hjärtfrekvens för att förlänga fyllnadstid. Utifrån dessa parametrar bör inte benzodiazepiner

användas då de ej sänker, utan i vissa fall till och med höjer (Biermann *et al.*, 2012), hjärtfrekvens samt har en tveksam sedativ effekt. Acepromazin kan sänka hjärtfrekvens men kan också ge blodtrycksfall vilket inte är lämpligt för en cirkulatoriskt instabil patient. Även i detta fall skulle en lägre dos acepromazin kunna vara ett alternativ, förutsatt att det ger en önskad sänkt hjärtfrekvens, sedering och mindre risk för blodtrycksfall. Även om arytmier kan förekomma (Saporano *et al.*, 2013), vilket inte är en önskad biverkning, bör alfa<sub>2</sub>-agonister vara ett lämpligt läkemedel då det sänker hjärtfrekvens och har liten påverkan på blodtryck. Om dosen kan regleras så en önskvärd sänkning i hjärtfrekvens åstadkoms samtidigt som sederingen är god bör alfa<sub>2</sub>-agonister vara det mest lämpade läkemedlet för patienter med HCM.

Sammanfattningsvis kan konstateras att det behövs mer forskning som undersöker effekter av sedativa läkemedel på djur med dilaterad respektive hypertrofisk kardiomyopati. Utifrån sjukdomarnas patofysiologi bör ett sedativt läkemedel som ges till en patient med DCM sänka blodtryck och bibehålla hjärtfrekvens medan ett läkemedel som ges till en patient med HCM istället bör sänka hjärtfrekvens. Utifrån läkemedlens effekt på friska djur är benzodiazepiner och eventuellt acepromazin lämpliga sedativa läkemedel till patienter med DCM. På samma sätt är alfa<sub>2</sub>-agonister och eventuellt acepromazin lämpliga sedativa läkemedel till patienter med HCM.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Biermann, K., Hungerbühler, S., Mischke, R., & Kästner, S. B. (2012). Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(2), 137–150. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00699.x>
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Tidholm, A., & Häggström, J. (2001). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *The Veterinary Journal*, 162(3), 182–195. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2001.0616>
- Brown, S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P., & Stepien R. (2007) Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21: 542–558.
- Cullen, L. K. (1996). Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *British Veterinary Journal*, 152(5), 519–535.
- Dukes-McEwan, J. (2000) Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment. *In Practice*, November/December 2000, 620-626.
- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A. C., Häggström, J., Cardiomyopathy, E. T. for C. D., & others. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 7–19.
- FASS Vet. (2017a). Pimobendan. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20120619000032> (2017-03-14)
- FASS Vet. (2017b) Fortekor vet. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20050811000014> (2017-03-14)
- FASS Vet. (2017c) Dexdomitor. <https://www.fass.se/LIF/product?7&userType=1&nplId=20020830000012&docType=14> (2017-03-14)
- FASS Vet. (2017d) Plegicil vet. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19571206000029> (2017-03-14)
- Ferasin, L. (2003). Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994–2001). *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 5(3), 151–159. [https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(02\)00133](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(02)00133)
- Fox, P. R. (2003). Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 39–45.
- Granström, S., Nyberg Godiksen, M. T., Christiansen, M., Pipper, C. B., Willesen, J. T., & Koch, J. (2011). Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a Cohort of British Shorthair Cats in Denmark: Hypertrophic Cardiomyopathy in British Shorthair Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 866–871. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0751.x>
- Gundler, S., Tidholm, A., & Häggström, J. (2008). Prevalence of myocardial hypertrophy in a population of asymptomatic Swedish Maine coon cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(1), 22. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-50-22>
- Grubb, T. L., & Greene, S. A. (2011). *Anesthesia for patients with cardiovascular disease*. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons.
- Hall, L. W., Clarke, K. W., Trim, C. M. (2001) *Veterinary Anaesthesia*. 10 uppl. London: Harcourt Publishers.
- 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(1), 23–29. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00659.x>

- Monteiro, E. R., Nunes-Junior, J. S., & Bressan, T. F. (2014). Randomized clinical trial of the effects of a combination of acepromazine with morphine and midazolam on sedation, cardiovascular variables and the propofol dose requirements for induction of anesthesia in dogs. *The Veterinary Journal*, *200*(1), 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.01.018>
- Monteiro, E. R., Teixeira Neto, F. J., Castro, V. B., & Campagnol, D. (2007). Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *34*(5), 312–321. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00328.x>
- Muir, W. W., McDonell, W. N., Kerr, C. L., Grimm, K. A., Lemke, K. A., Branson, K. B., Lin, H-C., Steffey, E. P., Mama, K. R., Martinez, E. A., & Keegan, R. D. (2011). *Anesthetic physiology and pharmacology*. I: Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., Lamont, L. A. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. 2. Uppl. West Sussex: John Wiley & Sons.
- Murrell, J. C., & Hellebrekers, L. J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *32*(3), 117–127.
- Nelson, R. W., Guillermo Couto, C. (2014). *Small Animal Internal Medicine*. 5 uppl. St. Louis: Elsevier Mosby.
- O’Grady, M. R., & O’Sullivan, M. L. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *34*(5), 1187–1207. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.05.009>
- Payne, J. R., Borgeat, K., Brodbelt, D. C., Connolly, D. J., & Luis Fuentes, V. (2015). Risk factors associated with sudden death vs. congestive heart failure or arterial thromboembolism in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, *17*, S318–S328. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.09.008>
- Puighibet, Z., Costa-Farré, C., Santos, L., Canfrán, S., & Gómez de Segura, I. A. (2015). The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *42*(6), 590–596. <https://doi.org/10.1111/vaa.12256>
- Rush, J. E., Freeman, L. M., Fenollosa, N. K., & Brown, D. J. (2002). Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *220*(2), 202–207.
- Rush, J. E. (1998) Therapy of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Advances in Cardiovascular Diagnostics and Therapy*, *28*: 1459-1479.
- Saponaro, V., Crovace, A., De Marzo, L., Centonze, P., & Staffieri, F. (2013). Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, *95*(2), 687–692. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.022>
- Sjaastad, O. V., Sand, O, Hove, K. (2010) *Physiology of Domestic Animals*. 2 Uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Smith, A. S., Tobias, A. H., Jacob, K. A., Fine, D. M. & Grumbles, P.L. (2003). Arterial Thromboembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992-2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *17*, 73-83.
- Spudich, J. A. (2014). Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy: Four Decades of Basic Research on Muscle Lead to Potential Therapeutic Approaches to These Devastating Genetic Diseases. *Biophysical Journal*, *106*(6), 1236–1249. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.02.011>
- Tidholm, A., Häggström, J., Borgarelli, M., & Tarducci, A. (2001). Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Part I: Aetiology, Clinical Characteristics, Epidemiology and Pathology. *The Veterinary Journal*, *162*(2), 92–107. <https://doi.org/10.1053/tvj.2001.0571>
- 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*(6), 961–967.

- Tidholm, A., & Jönsson, L. (2005). Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Veterinary Pathology*, 42(1), 1–8.
- Tidholm, A. & Jönsson, L. (1997) A Retrospective Study of Canine Dilated Cardiomyopathy (189 cases). *Journal of Animal Hospital Association*, 33: 544-50.
- Ware, W. A. (2007) *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine*. London: Manson Publishing Ltd.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012) *Rang and Dale's Pharmacology* 7. Uppl.
- Wess, G., Schulze, A., Butz, V., Simak, J., Killich, M., Keller, L. J. M., ... Hartmann, K. (2010). Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups: Prevalence of DCM in Dobermans. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), 533–538. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0479.x>