



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Aortainsufficiens hos häst – Patofysiologi och behandling

Sebastian Bergenwall

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 67

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Aortainsufficiens – patofysiologi och behandling

Aortic Valve Insufficiens - Pathophysiology and Therapy

Sebastian Bergenwall

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

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 67
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Aorta insufficiens, aorta regurgitation, häst, hjärtsvikt, behandling

Key words: Aortic valve insufficiency, aortic regurgitation, therapy, treatment, CHF, cardiac failure, horse, equine

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Patofysiologi	4
Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)	4
Antidiuretiskt hormon (ADH)	4
Hypertrofi av vänster kammare	5
Kronisk och akut aortainsufficiens	5
Kronisk AI	5
Akut, allvarlig AI	6
Grav AI utan kliniska symptom	6
Behandling	6
Diuretika	6
Hjärtglykosider	7
ACE-inhibitorer	7
DISKUSSION	8
LITTERATURFÖRTECKNING	10

SAMMANFATTNING

Aortainsufficiens är ett väldigt vanligt klaffel hos häst och drabbar ofta äldre individer men har också återfunnits hos yngre. De bakomliggande orsakerna till aortainsufficiens kan vara olika t.ex. endokardit, ventrikulär septumdefekt eller kongenital klaffsjukdom men de vanligaste är progressiv klaffdegeneration eller träning på elitnivå. Olika förändringar kan ses på aortaklaffarna beroende på vilken den bakomliggande orsaken är men gemensamt är att alla leder till oförmåga att hålla tätt och blod läcker tillbaks.

Många hästar kan trots aortainsufficiens prestera på höga nivåer utan att man ser några direkta effekter av klaffelet och det finns ingen nytta i att behandla dessa individer. Oftast så debuterar kliniska symptom av sjukdom väldigt sent i livet och hästarna hinner avlivas av andra orsaker. När kliniska symptom väl ses inriktar man behandlingen mot att hämma symptom eftersom klaffelet är irreversibelt. Men oftast tar man beslut om avlivning på grund av humana, ekonomiska och praktiska skäl.

Det finns idag ingen behandling som man med säkerhet kan använda. Få studier med litet patientunderlag är gjorda inom både fysiologi- och behandlingsområdet för häst. Mycket av det man vet är extrapolerad data från human- eller smådjursforskning. Detta gör att man har lite kunskap att stödja sig på vid behandling eller förhindret av nya studier.

SUMMARY

Aortic insufficiency is a very common valve problem in horses and most often affects older individuals, but nevertheless existent within younger ones. The root cause for aortic insufficiency can be varied, for example; endocarditis, ventricular septum defect or congenital valve disease but the most common are progressive valve degeneration or elite competition. Depending on the root cause, different changes can be observed on the aorta valves, but they do all have the same effect, the valves do not seal properly and blood leaks backwards.

Many horses can, even with this deficiency, perform highly without any visible impacts and there is therefore no need to treat those subjects. Most often the symptoms arise at a later stage in life and they are, more often than none, put down for other reasons. In the occurrence of the clinical symptoms showing, treatment guideline is to inhibit these symptoms since the valve degeneration is presently irreversible. Most cases show that the horse is put down for humane, economic or practical reasons.

Today, there is still no safe treatment. Only a few studies are conducted with live patients within physiology and the treatment for horses. Much of the existing knowledge is extrapolated from human or small animal research. This leads to the fact that too little knowledge is to build upon once new studies are conducted or treatment is performed.

INLEDNING

Aortainsufficiens (AI) är ett väldigt vanligt klaffel hos häst och drabbar ofta äldre individer men har också återfunnits hos yngre (Else & Holmes, 1972). Det upptäckts oftast av en slump under hälsokontroller före försäljning eller försäkring genom att ett karaktäristiskt blåsljud hörs vid auskultation av hjärtat. Aortainsufficiensen kan förbli asymtomatisk vid sen debut hos de flesta hästar men kan också leda till risk för att hästen kollapsar under maximalt arbete.

Aortaklaffarna består utav tre stycken semilunarklaffar som sitter i övergången från hjärtats vänsterkammare (VK) ut till aortan. Deras uppgift är att hindra blod från att strömma tillbaka in i hjärtat under perioder då VK-trycket är lågt. Olika förändringar kan dock leda till att de ändrar form och därigenom försämras deras förmåga att sluta tätt (Reed et al., 2009).

Orsakerna till uppkomst av AI kan t.ex. vara endokardit, ventrikulär septumdefekt eller kongenital klaffsjukdom men de vanligaste är progressiv klaffdegeneration eller träning på elitnivå.

Lite dokumenterad kunskap om hur och när behandling ska sättas in finns idag. Många studier görs för att pröva de framsteg man gjort på människor eller andra djurarter vilket leder till att man inte kan behandla med goda belägg för bra resultat.

Syftet med detta arbete är att ta reda på patofysiologin bakom aortainsufficiens samt hur denna är kopplad till behandling.

MATERIAL OCH METODER

Litteratur och artiklar söktes i Web of Knowledge, där sökord som använts är i topic (equine OR horse* OR mare* OR pony OR ponies) AND (aort*) AND (regurgitation OR insuffi*) det första kombinerades även med (therapy* OR treatment*) AND (Digoxin OR enalapril OR ACE OR ACE-inhibitors OR diuretic* OR furosemide) AND (CHF OR heart failure OR congestive heart failure). Av dessa artiklar användes några med relevanta titlar och via dem samt några böcker kunde ytterligare artiklar hittas.

LITTERATURÖVERSIKT

Patofysiologi

Aortainsufficiens innebär att aortaklaffarna inte klarar av att hålla tätt. Följden av detta är att då VK har kontraherat faller trycket i denna under aortatrycket vilket gör att en del av det nyss utpumpade blodet läcker tillbaka genom klaffarna. Detta kallas för aortaregurgitation (AR) (Reed et al., 2009). I och med det låga trycket i aorta under diastole sjunker koronarkärlsperfusionen och leder till en minskad förmåga att transportera syre till hjärtmuskulaturen (L. Young, 2007). Återflöde från aortan leder också till ökad end-diastolisk blodvolym i VK samtidigt som slagvolymen (SV), d.v.s. den volymen som förs ut i cirkulationen, minskar. Minskande SV ger en minskad hjärtminutvolym (cardiac output, CO), då CO är en produkt av SV och hjärtfrekvens (HR) (Sjaastad et al., 2003). Det systoliska trycket kommer, till skillnad från det diastoliska, hållas på en relativt normal nivå. Detta beror på att minskat CO aktiverar kompensatoriska mekanismer i hjärtat och kroppen (Cunningham, 2003).

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

Vid ett sänkt CO sjunker blodtrycket i njurens arterioler och de juxtaglomerulära cellerna svarar genom att frisätta renin. Detta startar en kaskadeffekt där renin katalyserar processen då angiotensinogen, som produceras och släpps ut i blodet från levern, blir till angiotensin I. Angiotensin I hydrolyseras ute i kroppen till angiotensin II med hjälp av angiotensin converting enzyme (ACE) men kan också omvandlas i lungvävnaden. Angiotensin II har som främsta uppgift att stimulera frisättning av aldosteron ifrån binjurebarken. Dessutom fungerar angiotensin II vasoaktivt genom att kontrahera arterioler lokalt i njuren samt i den perifera kärlbädden vilket minskar genomblödningen av mindre basala organ och höjer blodtrycket. Aldosteron, som också kan bli stimulerat genom sympatikuspåslag, ökar resorptionen av Na^+ vilket leder till vätskeretention via det osmotiska trycket. RAAS sammanlagda effekt ger ett högre blodtryck genom en höjd blodvolym och ökad perifer resistans. Dess negativa effekter är att hjärtat måste övervinna den ökade perifera resistansen vid kontraktion, vilket eventuellt kan leda till hjärtsvikt (Cunningham, 2002). Hur RAAS-mekanismen fungerar hos hästar är inte fullt utforskat men Guthrie et al (1982) kunde visa på RAAS-aktivering vid injektion av adreno corticotropin hormone (ACTH) och furosemid. Samma studie visade också att hästar har väldigt låga nivåer av reninaktivitet i plasma. I en annan studie kunde man visa på en ökad mängd aldosteron vid VK dilatation i samband med klaffinsufficiens hos häst. Detta tyder på att RAAS-mekanismen fungerar i stort som hos andra djur (Gehlen et al., 2008).

Antidiuretiskt hormon (ADH)

Det viktigaste hormonet i kroppens reglering av vattenbalansen är det antidiuretiska hormonet. Dess effekter strävar efter att återställa ett eventuellt sänkt blodtryck genom vätskeretention och vasokonstriktion. ADH utför sin effekt på njurarna genom att öka exocytosen av aquaporiner ut i cellmembranet apikalt på cellerna i samlingsrören. Aquaporinerna bildar kanaler i vilka vatten kan diffundera igenom vilket leder till att mindre vatten går förlorat genom urinen. ADH fungerar också som en vasokonstriktor som ger högre perifer resistans och därigenom högre blodtryck (Cunningham, 2002). Det aktiveras då CO

sjunker, men kan också aktiveras av förändringar såsom en blodvolymminskning på 10 % samt minskat blodtrycket, vilket detekteras av baroreceptorer. Ökad osmolaritet som detekteras av osmoreceptorer kan också öka frisättningen av ADH (Sjaastad et al., 2003). Exakt hur ADH verkar i hästen är ännu ej helt kartlagt.

Hypertrofi av vänster kammare

Vid långvarig AI adapterar VK till den ökade blodvolymen genom excentrisk hypertrofi. I enlighet med Frank-Starlings lag ökar kontraktionskraften som svar på det ökade end-diastoliska trycket. Detta sker genom att hjärtmuskelcellerna sträcks ut, närmar sig sitt kontraktionsmaximum och tills dess kan kontraktionskraften öka och ett normalt CO kan upprätthållas (Cunningham, 2002). Kroppen kan alltså kompensera bra för mild till måttlig AR vilket kan ses genom att många hästar på hög elitnivå har AR men kan fortfarande prestera bra resultat (Smith, 2008).

Kronisk och akut aortainsufficiens

Aortainsufficiens leder sällan ensam till hjärtsvikt förutom vid grav AR som t.ex. kan ses vid ett akut förlopp. Men då den kompliceras av mitralisregurgitation (MR) eller förmaksarytmier kan det leda till tryckökning bakåt i systemet och hjärtsvikt (Smith, 2008). AI kan utveckla sig på många sätt, dels kan kroppen kompensera och inga kliniska symptom syns. Men utvecklingen kan också förvärras under väldigt kort tid som vid en akut allvarlig AI, samtidigt som det kan utvecklas under lång tid vid kroniskt AI.

Kronisk AI

Kronisk AI innebär ett långsamt fortskridande sjukdomsförlopp som i många fall kan ta flera år på sig att utvecklas till klinisk sjukdom. Detta p.g.a. att kroppen klarar av att kompensera för den ökade blodvolymen i VK genom olika mekanismer såsom excentrisk hypertrofi vilket kan ses hos häst (Taylor et al., 2007). Dilatationen som sker successivt vid kronisk AI leder till slut till att hjärtmusklerna inte kan kontrahera längre. Detta sker vid muskelcellernas längdmaximum som innebär att de är så pass utsträckta att aktin- och myosinfilamenten ej längre kan interagera med varandra lika bra. Då sjunker SV vilket leder till ett minskat CO (Sjaastad et al., 2003). Sekundär MR kan också uppstå p.g.a. dilatation eller träning på elitnivå då man kan se vidgning av annulus fibrosus sinister cordis vilket leder till att mitralisklaffarna ej kan hålla tätt (Young & Wood, 2000). Då hjärtat ej kan upprätthålla blod- och syretillförseln som är nödvändig för kroppen, inträder vänstersidig kammersvikt. Blod pumpas ut i mindre mängd och trycket ökar i VK. Baroreceptorer, lokaliserade i aortabågen, detekterar förändringen då CO sjunker och aktiverar det centrala nervsystemet som svarar med ett ökat sympatikuspåslag men också ett minskat parasympatikuspåslag. Effekterna av detta blir en ökad slagvolym och HR vilket kan upprätthålla ett relativt normalt CO i vila även vid grav vänstersidig hjärtsvikt (Cunningham, 2002). Även vänster förmak påverkas och får ta emot stora mängder blod från VK vid hjärtsvikt. Blod kan heller inte pumpas över i lika stor grad då trycket är högt i kammaren även under diastole. För att kunna ta emot den ökade blodvolymen dilaterar förmaket. Men vid fortsatt ökad blodvolym stasas blod i lungvenen vilket leder till hypertension av lungan och kroniskt lungödem med fibros samt hemosideros (McGavin & Zachary, 2007).

Akut AI

Akut AI orsakas av en dramatisk förändring av aortaklaffarnas förmåga att sluta tätt. Detta kan uppstå t.ex. vid en rupturerad klaff. Effekten blir att stora mängder blod regurgiterar tillbaks till VK vilket leder till en kraftig volymökning. CO sjunker och hjärtat klarar ej av att öka sin slagvolym p.g.a. det höga trycket och det uppstår en vänstersidig kammarsvikt. Blod ackumuleras i förmaket, som till skillnad vid kronisk AI inte hinner dilatera och trycket ökar i lungvenen till lungan vilket ger akut lungödem (Smith, 2008).

Grav AI utan kliniska symptom

Eftersom regurgitation sker tillbaks till kammaren kan kroppen kompensera bra och oftast ser man inga kliniska symptom förrän efter ett tag. Denna asymtomatiska period kan ställa till stora problem då koronarkärlsperfusionen minskat kapaciteten för syretillförsel till myokardiet samt att det ökade arbetet vid ökad kontraktionskraft leder till att syreförbrukningen är högre än vanligt. Detta kan leda till syrebrist i myokardiet då syrebehovet ökar vid maximal ansträngning. Ventrikelarytmier kan då uppstå såsom kammarflimmer. Det karaktäriseras av okoordinerade kammarkontraktioner vilket kan leda till att CO faller till noll och hästen kollapsar (L. Young, 2007).

Behandling

Aortainsufficiens behandlas enbart då det ger upphov till klinisk sjukdom såsom vid hjärtsvikt (Johansson et al., 2004). Men oftast är det inte nödvändigt att behandla AI eftersom VK kompenserar bra och sjukdomen i många fall ter sig asymtomatiskt under lång tid. Då symptom tillslut uppstår inriktas behandlingen enbart på att dämpa de negativa effekter som kroppens naturliga mekanismer ger för att underlätta för hjärtat. De läkemedelsgrupper som oftast användes är diuretika i kombination med hjärtglykosider (Smith, 2008).

Trots medicinering har dock hästar med hjärtsvikt oftast en dålig prognos. Detta stöds av en studie som gjordes på fjorton hästar med hjärtsvikt, där man behandlade tio utav dem med dessa läkemedelsgrupper och resultatet visade att ingen av hästarna överlevde längre än 1 år (Davis et al., 2002).

Diuretika

Diuretika delas upp i olika grupper men den mest använda gruppen för häst är loopdiuretika där furosemid används i stor utsträckning vid hjärtsvikt (Muir et al., 1985; Baggot, 1995). Dess syfte är att underlätta för hjärtat genom att sänka blodvolymen och därmed blodtrycket. Hjärtat kommer då lättare att kunna pumpa ut blod i systemet samtidigt som trycket i lungkapillärerna minskar. Detta åstadkoms genom inhibering av de aktiva $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -cotransportörerna i den uppgående delen av henles slynga. Mindre joner tas tillbaks upp i kroppen ur urinet och kommer därför att dra åt sig vätska genom det osmotiska trycket. Minskad vätska ger en lägre blodvolym vilket ger ett minskat blodtryck. Bieffekter kan uppstå av stora förluster av joner kan leda till t.ex. dehydrering och hypotension (Rang et al., 2007). Ytterligare problem som kan uppstå vid behandling med diuretika är ett kraftigt minskat CO. Därför använder man sig oftast av en kombination med digoxin vilket ökar slagvolymen och sänker HR (Baggot, 1995). Dessutom kan RAAS aktiveras vid stor minskning av

blodvolymen vilket motverkar effekten av diuretikan (Muir et al., 1985). Detta styrks av en studie gjort av Guthrie et al (1981) som visade på ökade nivåer av aldosteron vid injektioner av furosemid.

I en studie gjord av Johansson et al (2004) visade man att en konstant administration av furosemid under en tid gav signifikant minskade fluktuationer i plasmavolymen och man såg bättre diuretisk effekt. Man såg också en trend att halten aldosteron minskade, vilket skulle kunna betyda att RAAS-aktiveringen minskar. Dock kunde man inte visa på ett signifikant resultat då variationen mellan individer var stor.

Hjärtglykosider

Hjärtglykosidernas effekt är att minska AV-konduktionen vilket sänker HR genom sin negativa kronotropa effekt (Baggot, 1995). Dessutom har de en ökad positiv inotrop effekt på myokardcellerna, vilket innebär att de inhiberar Na^+/K^+ -pumparna. Detta leder i förlängningen till att ökad mängd Ca^{2+} lagras i cellernas sarkoplasmatiska retikulum och gör att mer kan frigöras inför kontraktionerna (Rang et al., 2007). Summan av effekterna ger en förbättring av CO (Baggot, 1995).

Digoxin är den vanligaste hjärtglykosiden som används hos häst. Men den stora nackdelen med digoxin är att dess terapeutiska fönster är väldigt smalt samt att farmakodynamiken kan skilja sig markant mellan individer. Dessutom kan samtidig behandling med diuretika leda till att digoxin elimineras i mindre utsträckning p.g.a. att det enbart utsöndras renalt (Baggot, 1995). Förhöjda nivåer i kroppen kan leda till digoxinförgiftning vilket ger biverkningar som arytmier (ventrikeltakykardi, för tidiga kammarkontraktioner), depression, anorexia, kolik och diarré (Mogg, 1999). Sweeney et al (1993) kunde notera under sin studie att en häst som behandlats för hjärtsvikt med furosemid utvecklade digoxintoxikos vid samtidig akut renal svikt.

Många studier med digoxin är gjorda på friska hästar och visar att digoxin ger effekter snarlika de som man ser på andra djurslag. Bland annat gjorde Button et al (1980) en studie av digoxin på sex friska hästar som bekräftade de positiva inotropa effekterna. Däremot finns det inga studier där digoxinets enskilda effekt vid hjärtsvikt utvärderas. En handfull studier är dock gjorda på behandlingen av digoxin i kombination med furosemid men tyvärr är antalet individer i dessa studier mycket lågt. En studie gjord på nio hästar med hjärtsvikt i varierande åldrar som behandlades med både digoxin och furosemid kunde visa på reduktion av HR, pulmonärt ödem och perifert ödem (Sweeney et al., 1993).

ACE-inhibitorer

ACE-inhibitorer fungerar så att de inhiberar angiotensin converting enzyme (ACE) som hydrolyserar angiotensin I till angiotensin II. Detta leder till att mindre angiotensin II kan bidra till frisättningen av aldosteron (Rang et al., 2007). Mindre angiotensin II och aldosteron ger minskad perifer resistans genom att minska retentionen av Na^+ och vatten. Dessutom minskar det frisättningen av ADH som annars ger högre blodtryck p.g.a. ökad vattenretention från samlingsrören och vasokonstriktion (Cunningham, 2002). Dock kan ACE-hämmare ge

bieffekter p.g.a. dess funktion som t.ex. hypotension. Detta uppstår speciellt vid lågt CO och samtidig behandling med diuretika (Rang et al., 2007).

Intravenös administration av enalaprilat, som är den aktiva metaboliten av enalapril, gav reduktion av ACE-aktiviteten på mer än 75 % hos de sex friska hästar som medverkade i studien (Muir & McGuirk, 2001). 2004 gjordes en studie av Gardner et al (2004) där man prövade huruvida samma perorala dos (0,5 mg/kg) skulle påverka fem friska hästar. Man kom fram till att dosen påverkade ACE-aktiviteten minimalt. Denna slutsats drogs även av Sleeper et al (2008) som inte heller kunde se någon nämnvärd påverkan på ACE-aktiviteten. Studien visade också att inga negativa reproduktionseffekter uppstod under behandling med enalapril. Ball et al (2003) kunde dock påvisa negativa effekter av ACE-inhibitorer på reproduktionen. Genom att inhibera ACE minskar samtidigt nivåerna av angiotensin II och båda har någon roll i produktionen och funktionen av spermier vilket kan leda till nedsatt fertilitet. Vilka funktioner de har är ännu inte helt uträtt.

I en studie av Guglielmini et al (2002) kunde man visa på goda resultat vid peroral administration av en annan ACE-inhibitor ramipril. Läkemedlet höll en sjuårig häst med hjärtsvikt vid liv och reducerade symptom i 8 månader.

Profylax

Inga tester för profylaktisk behandling har gjorts på häst men enligt (Smith, 2008) kan man minska chansen något att djuren drabbas av endokardit genom att förespråka god aseptik vid infiltrativa ingrepp.

DISKUSSION

Mycket av det man behandlar med idag på hästsidan bygger på extrapolerade resultat från human- eller smådjursforskning. Resultat och studier från användning av läkemedlen på häst är få till antalet, men behandling sker trots bristande kunskap. Det ringa antal studier och fåtal individer som omfattas gör att säkerheten i resultaten sjunker enormt p.g.a. stora variationer i bl.a. farmakodynamik mellan olika åldrar och raser. Dessutom är hästens fysiologi ej helt utredd vilket ytterligare leder till problem vid bedömningen av läkemedelseffekterna. På humansidan finns strikta regler om hur man går tillväga vid framtagningen av nya behandlingar men samma tillvägagångssätt används tyvärr inte på häst. Detta skulle kunna bero på att omfattande läkemedelsstudier kostar enorma summor pengar då hästen är ett stort djur som kräver mycket plats, arbetskraft och resurser. Många läkemedel som används är dessutom inte ekonomiskt intressanta för läkemedelsföretagen som därför visar svagt intresse av att utvärdera effekterna av dessa. Detta mycket p.g.a. att vi inte använder hästen på samma sätt som vi gör med andra sällskapsdjur. För att jämföra med hundar, som vi oftast enbart har till sällskap, är hästen mer en hobby eller aktivitet och har inget egentligt egenvärde för majoriteten av djurägarna när den fysiska förmågan fallerar. Undantag finns dock, men oftast avlivas hästarna av humana, praktiska och ekonomiska skäl. Att vi inte behandlar hästarna leder till ett sämre patientunderlag och därför blir det också svårare att hitta individer som skulle kunna omfattas i studier.

Studier av läkemedlen har dock gjorts, om en väldigt få, på hästsidan. Sweeney et al (1993) kunde visa på bra resultat vid användning av en kombination av furosemid och digoxin som behandling för nio hästar i varierande ålder med hjärtsvikt. Men behandling har enbart visat sig kunna förlänga livet på hästarna och inga resultat har visat att hästarna kan återgå till normalt fysiskt arbete. Det är då viktigt att man som veterinär informerar om hur prognosen ser ut vid en eventuell behandling.

Det har också gjorts studier där läkemedlens effekter och verkningsgrad utvärderats på kliniskt friska hästar. Dock kan man från dessa studier bara få en fingervisning om hur farmakokinetiken och farmakodynamiken ter sig. Man kan alltså inte utifrån det säga med säkerhet vad läkemedlet får för effekter vid sjukdom med de speciella förhållanden som det medför.

Man har också sett en fördelaktig effekt vid användning av ACE-inhibitorerna enalapril och ramipril i kombination med redan beprövade läkemedel vad det gäller långtidsbehandling (Guglielmini et al., 2002). Dock visar 2 artiklar att ACE-inhibitorer som enalapril ej har en tillfredställande effekt vid den givna PO dosen. Om detta beror på en stor diversitet i upptag och distribution alternativt att man skulle ha ökat dosen i och med PO giva går inte att säga med säkerhet (Gardner et al., 2004; Sleeper et al., 2008). Studier med högre PO doser krävs om man ska kunna säga att ACE-inhibitorer fungerar bra som långtidsbehandling.

Problem kvarstår även om det skulle visa sig att ACE-inhibitorer är en tillförlitlig behandling, i kombination med andra läkemedel för hjärtsvikt, som inte ger onödigt ytterligare lidande för hästen. De höga kostnaderna och den ökade arbetsbördan för ägaren som visades i studien av Guglielmini et al., (2002) leder till att man ställer sig frågan, vilka som faktiskt kommer använda sig av denna behandling. Svaret är de djurägare med framgångsrika tävlingshästar som vill fortsätta med avel då kliniska symptom för AR uppstår eller att en hjärtsvikt inträtt. Bara dessa djurägare kan täcka de faktiska kostnader som uppstår vid långvarig behandling. Här skulle man med fördel kunna använda läkemedel som furosemid i kombination med t.ex. ramipril eller enalapril. Dock kommer hästarna ej säkert bli symptomfria då pulmonärt och perifert ödem enbart reduceras. Man har märkt en förbättring i humör, ökad matlust samt en liten förbättring i fysisk förmåga (Guglielmini et al., 2002). Men hästen kommer fortfarande att uppleva milda till måttliga symptom och det finns dessutom risk för bieffekter av läkemedlen som kan leda till att situationen försämras för hästen. Därför kanske det är både bättre och humanare att avliva hästen istället. Ball et al., (2003) har dessutom visat att ACE-inhiberingen kan ge fertilitetsstörningar och om man ska kunna använda dessa läkemedel så bör man göra ytterligare forskning på om det verkligen finns ett signifikant samband. Utifrån de studier jag har läst finns det som har studerat huruvida sjukdomen är ärftlig och det kan vara nödvändigt att i framtiden genomföra sådana studier för att undvika vidare avel på dessa individer.

Aortainsufficiens kan dock orsaka allvarliga problem då många hästar används tills de är mycket gamla. I och med stigande ålder ökar risken att allvarlighetsgraden av AR ökar och hästen kan drabbas av kammararytmier och kollapsa. Ska hästar med signifikant AR, men som fortfarande är asymtomatiska och presterar bra kunna fortsätta tävla på ett säkert sätt

behöver man genomföra regelbundna tester med arbets-elektrokardiogram och ultraljud. Detta för att försäkra sig om att ytterligare komplikationer ej har utvecklats (Reed et al., 2009). Vill man fortsätta att använda hästen måste man informera djurägaren noga då risken finns för en eventuell kollaps vid maximalt arbete och att man kanske inte ska utsätta hästen för det. Även fast djurägarna är medvetna om detta väljer många att fortsätta rida sina hästar och ta en risk. Hästsporten är redan en farlig sport och risken finns alltid att drabbas av olyckor varav hjärtkollaps endast är en ovanlig orsak. Det kan dock ifrågasätta huruvida man skall utsätta andra för denna risk vilket man gör då hästarna tävlas i galopp eller trav där andra ekipage kan komma till skada. Hästarna springer i hastigheter upp mot 50 km/t och dessutom ofta i klunga vilket gör att om någon i täten faller kan detta leda till allvarliga skador på både hästar och ryttare.

Mer forskning behövs om man ska kunna utveckla en bra långtidsbehandling, men frågan är om det inte finns annan viktigare behandling att satsa pengar och resurser på. Medicinering är oftast överflödigt och i de flesta fall bör man undvika detta för att minska lidandet för hästarna. Istället bör man informera om risker, prognos, förebygga genom kontroll och startförbud för hästar som löper minsta risk för en eventuell kollaps. Forskning angående huruvida sjukdomen är ärftlig eller ej är angeläget för att reducera förekomsten i framtiden.

LITTERATURFÖRTECKNING

- A. M. Johansson, S. Y. Gardner, J. F. Levine, M. G. Papich, D. H. Lafavers, L. R. Fuquay, V. H. Reagan, C. E. Atkins. (2003). Furosemide rate infusion in the horse: Evaluation of enhanced efficacy and reduced side effects. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 17, 887-895
- B. A. Ball. (2003). Activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) in reproductive tissues of the stallion and effects of angiotensin II on sperm motility. *Theriogenology*, 59, 901-914
- B. P. Smith. (2008). Disease of the cardiovascular system. *Large animal internal medicine 4th edition*, 463-468
- C. Guglielmini, A. Giuliani, S. Testoni, F. Corletto, D. Bernardini. (2002) Use of an ACE inhibitor (ramipril) in horses with congestive heart failure. *Equine veterinary education*, 14, 297-306
- E. S. Clark, B. Reef, C. R. Sweeny, C. Lichtensteiger. (1987). Aortic valve insufficiency in a one-year-old colt. *Journal of the American veterinary medical association*, 191, 841-844
- J. D. Baggot. (1995). The pharmacological basis of cardiac drug selection for use in horses. *Equine veterinary journal*, 19, 97-100
- J. G. Cunningham. (2003). Textbook of veterinary physiology third edition.
- J. L. Davis, S. Y. Gardner, B. Schwabenton, B. A. Breuhaus. (2002). Congestive heart failure in horses: 14 cases (1984-2001). *JAVMA*, 220, 1512-1515
- L. E. Young, J.L.N. Wood. (2000). Effect of age and training on murmurs of atrioventricular valvular regurgitation in young Thoroughbreds. *Equine veterinary journal*, 32, 195-199
- M. D. McGavin, J. F. Zachary. (2007). Pathologic basis of veterinary disease fourth edition
- M. M. Sleeper, S. M. McDonnell, J. J. Ely, V. B. Reef. (2008). Chronic oral therapy with enalapril in normal ponies. *Journal of veterinary cardiology*, 10, 111-115

- H. Gehlen, T. Sundermann, K. Rohn, P. Stadler. (2008). Aldosterone plasma concentration in horses with heart valve insufficiencies. *Research in Veterinary Science*, 85, 340-344
- H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower. (2007). Pharmacology sixth edition
- R. W. Else, J. R. Holmes. (1972). Cardiac pathology in the horse; (1) Gross pathology. *Equine veterinary journal*, 4, 1-8
- R. W. Sweeney, V. B. Reef, J. M. Reimer. (1993). Pharmacokinetics of digoxin administered to horses with congestive heart failure. *American Journal Of Veterinary Research*, 54, 1108-1111
- S. Y. Gardner, C. E. Atkins, R. A. Sams, A. B. Schwabenton, M. G. Papich. (2004). Characterization of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, in horse. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 18, 231-237
- S. E. Taylor, R. W. Else, J. A. Keen. (2007). Case report: Congenital aortic valve dysplasia in a Clydesdale foal. *Equine veterinary education*, 19, 463-468
- S. M. Reed, W. M. Bayly, D. C. Sellon. (2009), *Equine internal medicine 3th edition*, 372-487
- T. D. Mogg. (1999). Equine cardiac disease: Clinical pharmacology and therapeutics. *Veterinary clinics of north america: Equine practice*, 523-534
- W. W. Muir, S. M. McGuirk. (1985). Pharmacology and pharmacokinetics of drugs used to treat cardiac disease in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine practice*