



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsövetenskap

Idiopatisk Dilaterad Kardiomyopati

Sjukdomsförlopp och behandling



Michelle Pettersson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:69

Idiopatisk Dilaterad Kardiomyopati – sjukdomsförlopp och behandling

Idiopathic Dilated Cardiomyopathy - course of disease and treatment

Michelle Pettersson

Handledare: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

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

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:69

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

Omslagsbild: *Obi av Jack Berry (CC BY 2.0).*

<https://www.flickr.com/photos/jackberry/4282271880/in/photostream/>

Nyckelord: *Dilaterad kardiomyopati, DCM, behandling, hund*

Key words: *Dilated cardiomyopathy, DCM, treatment, dog*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	3
Allmänt om DCM	3
Diagnostisering	5
Patofysiologi	5
Behandling	6
ACE-HÄMMARE	7
Verkningsmekanism	7
Behandling med ACE-hämmare	7
Diuretika	8
Verkningsmekanism	8
Behandling med diuretika	8
Pimobendan	9
Verkningsmekanism	9
Behandling med pimobendan	10
Diskussion	12
Slutsats	14
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en mycket vanlig hjärtsjukdom hos hund som kräver permanent behandling efter ställd diagnos för att upprätthålla god livskvalité och förlänga överlevnaden hos hunden. Idiopatisk DCM är obotlig och dess sjukdomsförlopp kommer den här litteraturstudien att fokusera på. Det som definierar idiopatisk DCM är att hjärtmuskulaturen dilaterar och förlorar kontraktionskraft, vilket leder till minskad hjärtminutvolym. DCM är en progressiv sjukdom och delas in i tre olika faser. I den tredje och sista fasen har hjärtsvikt utvecklats med symtom som lungödem, ascites och arytmier. Den idag rekommenderade behandlingskombinationen består av ACE-hämmare, diuretika och pimobendan (fosfodiesterashämmare). Specifika beta-blockare tillsätts vid behov för att lindra arytmier.

Syftet med det här kandidatarbetet är att få en ingående beskrivning av verkningsmekanismerna för de individuella läkemedlen i behandlingskombinationen och undersöka vilka belägg det finns som motiverar behandlingen. ACE-hämmare används främst för att reducera nivåerna av angiotensin II som är en viktig komponent i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). RAAS är en av kroppens kompensatoriska mekanism för nedsatt blodtryck som aktiveras till följd av den nedsatta hjärtminutvolymen. Utöver RAAS aktiveras även det sympatiska nervsystemet för att kompensera den minskade kontraktionskraften. Kroppens kompensatoriska respons leder dessvärre till att sjukdomsförloppet förvärras på grund av den ökade belastningen på hjärtat. Aktiveringen av RAAS kommer dessutom leda till ökad plasmavolym som tillsammans med hjärtsvikt utgör viktiga faktorer till utvecklingen av lungödem och ascites. Därför är diuretika en viktig läkemedelsgrupp som används för att minska vätskeansamlingen i kroppen och lindra belastningen på hjärtat. Läkemedelssubstansen pimobendan används för att uppnå en ökad kontraktionskraft men som till skillnad från andra hjärtglykosider inte ökar belastningen på hjärtat. Pimobendan verkar även käravidgande vilket också reducerar belastningen.

Sammantaget anser jag att de tre individuella läkemedlen är relevanta för behandlingen men hur stort behovet av ACE-hämmare är verkar vara oklart och eventuellt behövs det inte tillsättas förrän i fas 3 när sjukdomsprognosen är väldigt allvarlig. Pimobendan är en mycket intressant läkemedelssubstans som har visat sig vara effektiv redan i fas 2 och som kan förlänga överlevnaden markant om diagnosen ställs i tid.

SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common heart diseases among dogs. After confirmed diagnosis permanent treatment is needed to achieve higher life quality and longer survival. This literature study will focus on idiopathic DCM. The definition of idiopathic DCM is cardiac enlargement and systolic and diastolic dysfunction which leads to decreased cardiac output. DCM is a progressive disease that can be divided into three phases. Congestive heart failure will be developed in the last and third phase. Symptom as oedema of the lungs, ascites and arrhythmia can appear due to the congestive heart failure. The recommended treatment consists of ACE-inhibitors, diuretics and pimobendan (phosphodiesterase inhibitor). Antiarrhythmic treatment can be added if need to control arrhythmias.

The purpose of this literature study is to gain a detailed mechanism of action description about the three drug classes that compose the recommended treatment of DCM. I will also seek for motivations that enhance the use of the recommended treatment. ACE-inhibitors are used primarily to reduce the levels of angiotensin II, which is an important component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). RAAS is a compensatory mechanism for impaired blood pressure that occurs as a result of the reduced cardiac output. The sympathetic nervous system is additionally to RAAS also activated to compensate for the reduced contraction. The compensatory response will unfortunately lead to exacerbate the progression of the disease due to the increased workload on the heart. The activation of the RAAS will additionally lead to increased plasma volume as with heart failure are important factors to the development of oedema of the lungs and ascites. Therefore, diuretics are an important therapy used to reduce fluid accumulation and relieve the pressure on the heart. Pimobendan is used to achieve positive inotropic effect, but unlike cardiac glycosides, belonging to another drug class, pimobendan does not increase the myocardial oxygen consumption. Pimobendan is also a vasodilator that will result in a decreased workload on the heart.

Overall my opinion is that all three drug classes are necessary for treatment. However, the need of ACE-inhibitors is unclear and possibly not necessary until phase 3 when the prognosis is very serious. Pimobendan is a very interesting drug that has been shown to be effective already in phase 2, which can prolong survival significantly if dogs will be diagnosed in time.

INLEDNING

Dilaterad kardiomyopati (DCM) är en vanlig förekommande hjärtsjukdom hos hund och som ofta leder till dödsfall. Sjukdomen kan vara primär eller sekundär eftersom det finns olika orsaker till dess uppkomst. Grunden till primär DCM är dysfunktionellt myokard men orsaken är okänd och kallas därför idiopatisk dilaterad kardiomyopati. DCM kan uppkomma sekundärt till följd av infektioner, metaboliska störningar, toxicitet eller nutritionella besvär så som brist på taurin. Orsaken till metaboliska störningar är ofta obalans i tyroidea. (Cobb, 1992) Sjukdomen anses också ha en ärftlig etiologi hos de drabbade raserna genom nedärvning av en autosomal recessivt eller X-bundet recessivt anlag (Zachary & Donald, 2012, s. 367). För att diagnosticera dilaterad kardiomyopati krävs det först uteslutning av andra hjärt-, lung- eller systemiska sjukdomar som kan resultera i liknande sjukdomsförlopp och kliniska tecken (Cobb, 1992). Idag är rekommendationen vid behandling av DCM en kombination av ACE-hämmare, diuretika och pimobendan (fosfodiesterashämmare) (Information från Läkemedelsverket, 2005). Den här litteraturstudien berör idiopatisk DCM för att beskriva de tre ovannämnda läkemedelsgruppernas farmakologiska effekter. Syftet är att få en ökad förståelse för verkningsmekanismen hos dessa tre och vilka positiva effekter de har på sjukdomsförloppet. Jag vill även undersöka vad det finns för belägg som motiverar användningen av ACE-hämmare, diuretika och pimobendan vid idiopatisk DCM.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har framförallt genomförts genom användning av Web of Science. Sökord som har varit relevanta i min sökning är Canine OR canines OR dog OR dogs, DCM OR dilated cardiomyopathy OR idiopathic dilated cardiomyopathy, ACE-inhibit* OR angiotensin converting enzyme OR angiotensin converting enzyme inhibit* OR Diuretic* OR Pimobendan samt Treatment OR therapy OR therapeutics OR mechanism of action. De har alla använts i olika kombinationer för att hitta artiklar som jag ansett vara användbara. En del artiklar är litteraturstudier som fört mig vidare till ytterligare studier. Utöver det har jag använt mig av kurslitteratur för farmakologi och anatomi.

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om DCM

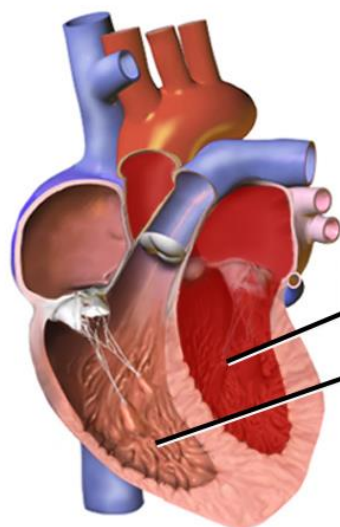
I Sverige utgörs ca 5-10% av det totala antalet djur som kommer in på kliniker av hundar med hjärtproblem. DCM är hos hund den tredje vanligaste dödsorsaken enligt försäkringsstatistik (Bonnett *et al.*, 1997) och är efter myxomatös klaffdegeneration den vanligaste hjärtsjukdomen hos hund (Summerfield *et al.*, 2012). Det är en primär hjärtmuskelsjukdom som karakteriseras av nedsatt kontraktionsförmåga och vänstersidig eller dubbelsidig kammardilatation (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Idiopatisk DCM utgör en betydande orsak till sjukdom och dödlighet hos framförallt större raser som dobermann pinscher, irländsk varghund, grand danois och newfoundland. Amerikansk cocker spaniel är ett undantag eftersom det är en mindre ras men som också drabbas i hög utsträckning (O'Grady *et al.*, 2008). DCM är en välkänd orsak till hjärtsvikt och kan ofta relateras till takyarytmier, framförallt förmaksflimmer (Brownlie & Cobb, 1999). Sjukdomen är progressiv och kan beskrivas i 3 olika faser (se tabell 1).

	Hjärtfunktion	Kliniska tecken
FAS 1	Normalt	Nej
FAS 2	Förändrad	Avsaknad av kliniska tecken, asymtomatiskt tillstånd
FAS 3	Förändrad	Kliniska tecken som indikerar hjärtsvikt

Tabell 1: En tabell som beskriver sjukdomens tre faser. Den är översatt och inspirerad ifrån tabellen ur artikeln *Dilated cardiomyopathy: an update* skriven av O'Grady & O'Sullivan (2004).

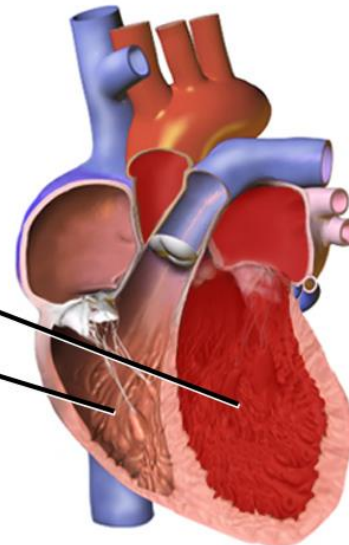
Ett förändrat hjärta i fas 2 och 3 innebär en morfologisk förstoring av vänster kammare under systole och/eller diastole. De flesta beskrivningar av fas 2 är studier utförda på dobermann pinscher som har visat att hundarna kan befinna sig i fas 2 upp till 4 år innan det övergår till fas 3 (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Vanliga kliniska tecken som uppkommer är dyspné, trötthet, hosta och nedsatt aptit (Martin *et al.*, 2010). Arytmier i form av förmaksflimmer och ventrikulär takykardi som kan utvecklas till kammarflimmer är också vanligt förekommande vid DCM. De flesta hundar används inte i hårt fysiskt arbete och därmed upptäcks sällan försämrad arbetskapacitet och trötthet förrän lungödem och hjärtsvikt uppstår i fas 3, vilket kan uppträda väldigt hastigt och därmed orsaka plötsliga dödsfall. (O'Grady & O'Sullivan, 2004).

Normal Heart



Chambers relax and fill,
then contract and pump.

Heart with Dilated Cardiomyopathy



Muscle fibers have stretched.
Heart chambers enlarge.

Bild 1: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". *Wikiversity Journal of Medicine*.

DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0165_Cardiomyopathy_Dilated.png#filelinks

Diagnostisering

Idag sker diagnostisering genom ultraljud på hjärtat för att identifiera myokardiell dysfunktion samtidigt måste alla andra medfödda eller förvärvade hjärtsjukdomar uteslutas för att kunna ställa diagnosen. Dobermann pinschers och boxrar får även bära en så kallad holter, vilken mäter individens EKG under 24 timmar för att få en mer korrekt uppfattning om förekomsten av arytmier. Vid en vanlig EKG undersökning är det lätt att missa dessa arytmier på grund av att avvikelserna inte behöver vara konstanta utan kan uppkomma tillfälligt (Haggstrom, 2008).

Patofysiologi

DCM uppträder vanligen i vänster kammare men förekommer även i höger. Vid utveckling av DCM förlorar hjärtmuskulaturen sin effekt och förmåga att kontrahera, vilket leder till minskad hjärtminutvolym. Det innebär att hjärtat inte förmår att pumpa ut den normala mängden blod till kroppen. Följden blir att blod förblir kvar i hjärtat som resulterar i att hjärtat dilaterar (kammарväggen utvidgas). Endast den drabbade sidan av hjärtat dilaterar (Prosek, 2014).

Den minskade hjärtminutvolymen registreras av baroreceptorer i aortabågen och karotissinus vilket medierar aktivering av det sympatiska nervsystemet. Sänkning av blodtrycket resulterar i reducerat blodflöde i nefronen vilket juxtaglomerulära apparaten känner av. När förändringen blir tillräckligt påtaglig stimuleras frisättning av renin för aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). RAAS stimulerar frisättning av noradrenalin från sympatiska nervändar vilket tillsammans med det sympatiska nervsystemet resulterar i en synergistisk effekt. RAAS åstadkommer sammandragning av arterioler och ökad reabsorption av Na^+ vilket leder till minskad diures. Detta resulterar i ökad plasmavolym och förhöjt blodtryck. Sympatikuspåslagets främsta effekter på hjärtat är ökad kontraktionskraft och hjärtfrekvens genom stimulering av β_1 -receptorer, men också försämrad effekt på grund av ökat syrebehov i hjärtmuskulaturen som orsakar ökad belastning. Sympatikuspåslaget stimulerar även α_1 -adrenoreceptorer i kärlen vilket ger vasokonstriktion. Takyarytmier kan uppstå till följd av ett sympatikuspåslag, vilket kan förekomma hos hundar med DCM. (Rang *et al*, 2016, ss. 252, 269-270; McEwan, 2000).

Kroppens kompensatoriska aktivering av RAAS och sympatiska nervsystemet resulterar inte i en förbättring av sjukdomstillståndet utan ökar däremot belastningen på hjärtat vilket istället förvärrar sjukdomsförloppet av DCM. Ytterligare en negativ effekt vid kronisk aktivering av sympatiska nervsystemet är att det sker en nedreglering av β_1 -receptorer och dess respons (Bristow, 1997; Floras, 1993). Vid vänstersidig hjärtsvikt ansamlas blod i lungvenerna och vätskeutträde kan förekomma vilket ger upphov till lungödem. Högersidig hjärtsvikt uppkommer på liknande sätt genom att blodansamling uppträder i kroppens större vener. Blodansamlingen leder till vätskeutträde som orsakar ascites (vätska i buken) och/eller hydrothorax (vätska i lungsäcken) (Prosek, 2014).

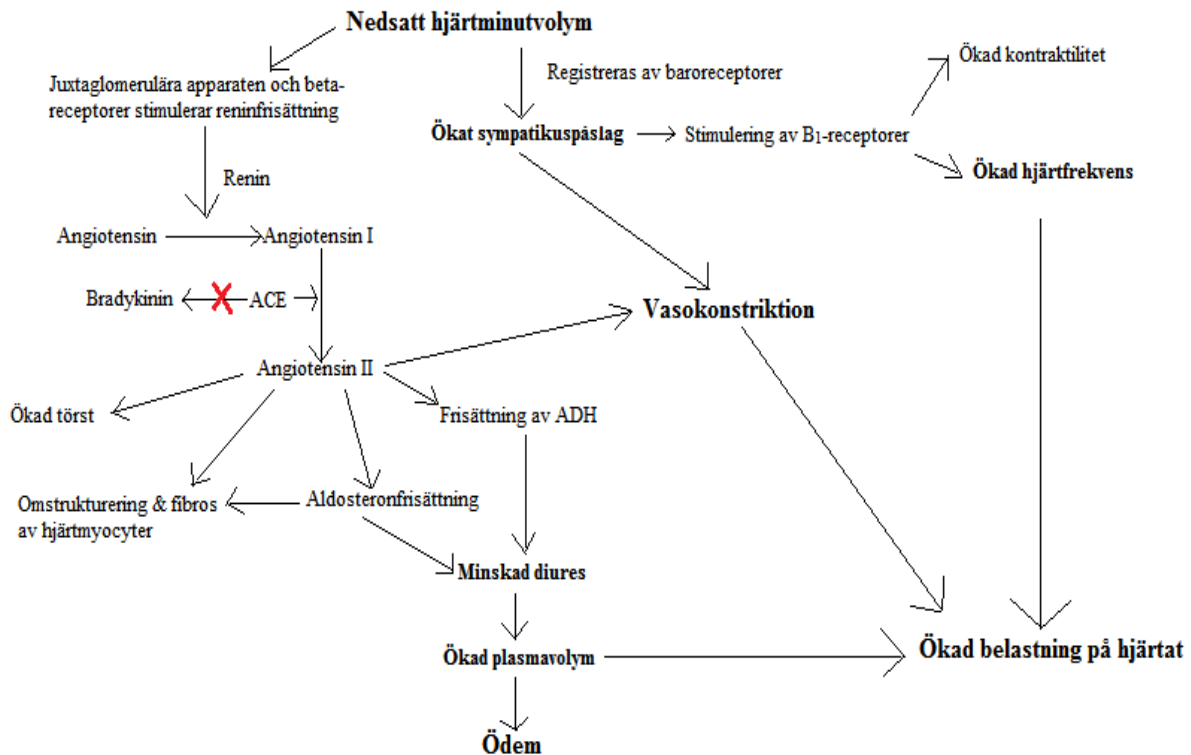


Bild 2: Modifierad och inspirerad ifrån den bild som beskriver patofysiologin av DCM och hjärtsvikt i artikeln *Canine dilated cardiomyopathy 2. Pathophysiology and treatment* skriven av Joanna Dukes McEwan (2000). Det röda krysset beskriver att ACE verkar inhiberande på bradykinin.

Behandling

Utvecklad dilaterad kardiomyopati kommer att resultera i antingen självdöd eller avlivning på grund av progressiv hjärtsvikt som inte är möjlig att bota. Plötsliga dödsfall förekommer, vilket oftast beror på allvarliga arytmier (Martin *et al.*, 2010). Tidpunkten när DCM uppkommer skiljer sig markant och när hunden väl har utvecklat hjärtsvikt är prognosen dålig. Hjärtsvikt uppkommer vanligen efter en asymtomatisk period där inga kliniska tecken visats. I fysiskt arbete kan tidiga tecken som trötthet och minskad arbetskapacitet noteras men idag är det få hundar som används i hårt fysiskt arbete och därför upplevs fas 2 framförallt som en asymtomatisk period. Hur snabbt och kraftiga sjukdomstecknen är när de uppträder skiljer sig, men hundar med DCM kan väldigt plötsligt få kraftiga hjärtsviktssymtom från att ha uppfattats som helt friska (Information från Läkemedelsverket, 2005; O'Grady & O'Sullivan, 2004). Eftersom de tidiga symtom som kan indikera sjukdom sällan upptäcks, är det ovanligt att diagnosen ställs före utvecklingen av hjärtsvikt (Haggstrom, 2008). Ett flertal studier indikerar att ju yngre hundarna är vid insjuknandet desto allvarligare är prognosen. Det som påverkar överlevnadstiden är bland annat behandlingsrespons, hur snabbt sjukdomen fortskrider, förekomst av arytmier samt ras och ålder spelar in. Överlevnadstiden kan variera allt från en dag till flera år efter konstaterad diagnos (O'Grady & O'Sullivan, 2004). Enligt Summerfield *et al* (2012) ökar prevalensen av DCM hos dobermann pinscher med ökad ålder. De uppskattar också att ca 25-50% av alla renrasiga dobermann pinschers utvecklar DCM under sin livstid. Utvecklingen i fas 3 anses gå snabbare hos dobermann pinscher än hos andra raser enligt O'Grady & O'Sullivan (2004), och Fuentes (2004) påtalar att majoriteten avlider inom 6 månader efter ställd diagnos. Om de dessutom utvecklar förmaksflimmer eller ascites sekundärt till hjärtsvikten är prognosen ännu sämre (O'Grady *et al.*, 2008).

När en hund uppvisar måttliga till allvarliga tecken på hjärtsvikt bör hunden behandlas på djursjukhus med intensivvård och minimering av stress samt ansträngning för hjärtat. I det fall där tillståndet är mycket allvarligt och det inte går att ställa en acceptabel prognos bör avlivning på grund av djurskyddsskäl övervägas. När det kritiska stadiet är över eller om hundarna endast uppvisar mildare symtom av hjärtsvikt inleds en underhållsbehandling (Haggstrom, 2008). Den rekommenderade underhållsbehandlingen består av en läkemedelskombination av furosemid (loop-diuretika), spironolakton (kaliumsparande diuretika), ACE-hämmare och pimobendan (fosfodiesterashämmare) (Stephenson, 2011). Hos raserna boxer och dobermann pinscher som ofta utvecklar arytmier kan behandling med betablockare behövas utöver den rekommenderade behandlingen (Information från Läkemedelsverket, 2005).

Diuretika används för att behandla lungödem och eventuell ascites medan stabilisering av blodtrycket och den neuroendokrina aktiviteten behandlas med ACE-hämmare (McEwan, 2000). För att förbättra kontraktilitetskraften tillsätts pimobendan. Syftet med behandlingen är att lindra de kliniska symtomen som uppkommer till följd av hjärtsvikt och bibehålla djurets livskvalité, istället för att bota orsaken till den nedsatta kontraktiliteten. De flesta patienter dör eller avlivas till följd av DCM varför det är viktigt att informera djurägare om att behandlingen inte kommer förhindra försämringen utan endast fördröja (McEwan, 2000).

ACE-HÄMMARE

Verkningsmekanism

Juxtaglomerulära apparaten som är belägen i nefronen känner av förändringar i blodtrycket (McEwan, 2000), och svarar med frisättning av renin vid tydlig sänkning. Renin är ett enzym som omvandlar det i levern producerade ämnet angiotensin till angiotensin I. Angiotensin I kan därefter omvandlas till angiotensin II av angiotensin-omvandlande enzym (ACE). Frisättning av renin ökar även nivåerna av ADH (antidiuretiskt hormon) och stimulering av törstcentrat. Angiotensin II stimulerar det sympatiska nervsystemet och kontraktion av kroppens arterioler samt inverkar på cortex i njuren. Stimulering av cortex ökar frisättning av aldosteron vilket ökar reabsorption av Na⁺ och sekretion av K⁺ och H⁺ (Sjaastad *et al.*, 2010, ss. 477-478). Angiotensin II påverkar även hjärtmyocyterna vilket leder till strukturell förändring och fibros av myokardiet.

ACE-hämmare förhindrar omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II genom att hämma angiotensin-omvandlande enzym. Det leder till att arteriolerna relaxerar, frisättningen av aldosteron minskar och resultatet blir en minskad belastning på hjärta. Bradykinin är en neuropeptid som har vasodilaterande egenskaper och ger upphov till ökad vaskulär permeabilitet. ACE inhiberar bradykinin (Rang *et al.*, 2016, ss. 226, 270-275) vilket innebär att användning av ACE-hämmare kommer leda till ökade bradykinin-nivåer.

Behandling med ACE-hämmare

ACE-hämmare används framförallt för att relaxera blodkärlen vilket gör att motståndet minskar i kärlen och därmed förbättras blodflödet från hjärtat. Användningen förhindrar även vätskeretention och reducerar den endokrina aktivering av det sympatiska nervsystemet. Målet med behandlingen är att under en längre tid lindra och förbättra livskvalitén för hundarna eftersom det inte är möjligt att bota sjukdomen (Amberger *et al.*, 2004; McEwan, 2000). Det har påvisats i en studie att behandling med ACE-hämmaren enalapril kan bromsa fortskridandet av vänstersidig dysfunktion vid utveckling av hjärtsvikt (Kurita *et al.*, 2010). Benazepril är idag den enda godkända substansen för användning på hund i Sverige (FASS vet, 2016, s. 36) medan

enalapril och ramipril är två ytterligare substanser som är godkända för användning i Storbritannien (Dukes-McEwan *et al.*, 2003). Ettinger *et al* (1998) antyder i en studie att additionen av enalapril till klassisk behandling av diuretika med eller utan digoxin kan förbättra behandlingsresultatet.

En annan tidigare studie har visat ett samband att ju desto kraftigare RAAS-aktiveringen är hos hundar med DCM, desto sämre sjukdomstillstånd uppstår. Sambandet förklarar varför ACE-hämmare spelar en viktig roll i försök att begränsa sjukdomsförloppet och utgör belägg för användning redan i tidigt stadium (Koch *et al.*, 1995).

Nikolaidis *et al* (2002) studie är den första som visar på en signifikant förbättring av både subendokardiellt blodflöde och koronarflödesreserv (CFR) vid användning av ACE-hämmare till hundar med DCM. Resultaten antyder att vid användning av ACE-hämmare är den främsta orsaken till ökat blodflöde i hjärtat medierat av ökade nivåer av bradykinin. Oikawa *et al* (2001) publicerade ett år tidigare en studie som också påvisar bradykinins betydelse för ökat hjärtflöde vid användning av ACE-hämmare. Studien påvisar däremot bara en kortsiktig effekt. Dock resonerar Borgarelli *et al* (2001) i en annan artikel att fördelarna med ACE-hämmare vid den tidpunkten fortfarande är oklara när det gäller behandling av asymtomatisk och/eller symtomatisk DCM. Däremot påtalas det att behandling med diuretika alltid bör kombineras med en ACE-hämmare på grund av diuretikans stimulerande effekt på RAAS (Stephenson, 2011; McEwan, 2000).

Diuretika

Verkningsmekanism

Genom indirekt eller direkt påverkan ökar diuretika sekrektionen av Na^+ som drar med sig vatten ut samtidigt som den minskar reabsorptionen av Na^+ och Cl^- -joner. Till följd av att högre nivåer NaCl elimineras ökar sekrektionen av vatten. Diuretika delas in i olika läkemedelsgrupper beroende på vart i nefronen de utövar sin verkan. Furosemid är en loop-diuretika som verkar i den tjocka delen av henles slynga på dess cellulära mekanismer vilka ansvarar för transporten av Na^+ och Cl^- (Rang *et al*, 2016, ss. 359, 361). Spironolakton är en kompetativ aldosteronantagonist vilken binder in till mineralokortikoidreceptorer belägna i njurar, hjärta och blodkärl. Effekten blir minskad frisättning av aldosteron som inducerar natriumretention i njurarna. Högre nivåer natrium i urinen leder till ökad diures och kaliumretention (FASS vet, 2015 s. 251), till skillnad från furosemid som inte verkar kaliumsparande.

Behandling med diuretika

Diuretika är en viktig del av behandlingen mot hjärtsvikt där loop-diuretikan furosemid är den vanligaste läkemedelssubstansen för användning vid dilaterad kardiomyopati (Stephenson, 2011). Behandling med diuretika är viktig för att reducera vätskeansamling i lungor och eventuellt i buk. I samband med behandlingen kan ökad törst och diures uppkomma (Prosek, 2014). Angiotensin II bildas inte enbart via ACE-vägen och därför kan inte ACE-hämmare fullständigt kontrollera aldosteronfrisättningen. Aldosteronfrisättningen kan dessutom stimuleras genom andra mekanismer som inte involverar angiotensin II. Aldosteronfrisättningen bidrar till ökat blodtryck som belastar hjärtat och därför är spironolakton ett väldigt bra komplement till furosemid och ACE-hämmare för att uppnå en mer fullständig hämning av RAAS och därigenom reducera dess skadliga effekter på hjärtat (FASS vet, 2015, s. 251-252).

Pimobendan

Verkningsmekanism

Pimobendan är ett benzimidazol-pyridazinon derivat som inkluderas i den farmakoterapeutiska gruppen: Hjärtstimulerande exklusive hjärtglykosider enligt FASS vet (FASS vet, 2015, s. 36). Vid behandling ses ökad kontraktionskraft och vasodilaterande egenskaper. Pimobendan ökar kontraktionskraften genom kalciumsensitisering och hämning av fosfodiesteras klass 3. Den vasodilaterande effekten beror på hämning av fosfodiesteras klass 3 (Boyle & Leech, 2012).

Kalciumsensitisering

Kalciumsensitisering är den övervägande verkningsmekanismen och det som utmärker pimobendan från andra fosfodiesterashämmare. Det som är gemensamt med andra fosfodiesterashämmare, som exempelvis milrinon, är dess användning för att uppnå en större kontraktionskraft. Pimobendan förbättrar kontraktionskraften utan att öka myokardiets behov av syresättning eller energi och förbättrar även det myokardiella blodflödet. Detta sker genom att pimobendan höjer affiniteten för Ca^{2+} till troponin C vilket intensifierar kontraktionen utan att påverka den fria koncentrationen kalcium i cytosolen (O'Grady *et al.*, 2008; Fuentes, 2004; Fuentes *et al.*, 2002). Det sker en transformationsändring när Ca^{2+} binder in till Troponin C på aktinfilamenten. Aktinet blottas och myosinfilamenten kan binda in och utföra en muskelkontraktion (Rang *et al.*, 2016, s. 60). Aktiveringsgraden och kontraktionskraften är direkt relaterad till mängden fritt kalcium i cytosolen och kalciums affinitet till troponin C (Boyle & Leech, 2012).

Anledningen till varför kalciumsensitisering är mer fördelaktig än hämningen av fosfodiesteras kan bero på nedregleringen av de β -adrenerga receptorerna som sker vid kroniskt sympatikuspåslag. De β -adrenerga receptorerna utgör signalvägar för cAMP och som till följd får fosfodiesteras klass 3 (PDE-3) en försämrad effekt (Fuentes, 2004; Bristow, 1997).

Hämning av fosfodiesteras klass 3

Signalmolekyler som exempel adrenalin binder in till adrenerga G-proteinkopplade receptorer ($\text{G}\alpha_s$) och stimulerar dess alfasubenhet att binda in till och aktivera adenylatcyklas. Adenylatcyklas hydrolyserar i sin tur ATP till cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). cAMP är en viktig sekundär signalmolekyl som aktiverar proteinkinase A (PKA) vilken genomgår transformationsändring och möjliggör dess förmåga att fosforylera målproteiner så som Ca^{2+} -kanaler under systole. Det innefattar kalciumfrisättande kanaler belägna på det sarkoplasmatiska retiklet som frisätter intracellulärt kalcium och kalciumkanaler av L-typ som styr inflödet av extracellulärt kalcium (Rang *et al.*, 2016, s. 32; Boyle & Leech, 2012). PKA fosforylerar även proteinet fosfolamban som är ett inhibitorprotein till SERCA. SERCA är en Ca^{2+} -pump i det sarkoplasmatiska retiklet som kräver ATP för att pumpa in Ca^{2+} från cytosolen under diastole. Fosforyleringen av fosfolamban leder till ett ökat upptag av kalcium till det sarkoplasmatiska retiklet (Boyle & Leech, 2012).

I hjärtmuskulaturens celler finns PDE-3, ett enzym som har i uppgift att hydrolysera cAMP för att upprätthålla en balans mellan kontraktion och relaxering. Pimobendan hämmar PDE-3 eftersom det är en fosfodiesterashämmare, vilket leder till att cAMP-nivåerna stiger och PKA ökar. Målprotein kan då fosforyleras i högre grad vilket bidrar till ökade kalciumnivåer under systole och ger en större kontraktionskraft (Boyle & Leech, 2012).

Vasodilatation

Hämningen av fosfodiesteras verkar också i vaskulär glatt muskulatur. Genom inhibering av PDE-3 ökar nivåerna av cAMP som spelar en nyckelroll i ett viktigt enzymsystem i de glatta muskelcellerna. Ligander som aktiverar adenylatcyklas i den vaskulära glatta muskulaturen inducerar en relaxering (McDaniel *et al.*, 1994). Effekten blir därmed tvärt emot vad som sker i hjärtmuskulaturen vid aktivering av adenylatcyklas.

Ökade nivåer av cAMP stegrar aktiveringen av PKA, som i glatt muskulatur hämmar MLCK (Myosin Light Chain Kinase). MLC (Myosin Light Chain) kommer inte att aktiveras och kontraktion uteblir vilket resulterar i att muskeln istället relaxerar (Rang *et al.*, 2016, s. 62).

Behandling med pimobendan

En öppen studie utfördes 1998 för att jämföra effekten av digoxin med pimobendan. I studien ingick 109 hundar med hjärtsvikt som genomgick behandling i 4 veckor. Gruppen som fick pimobendan hade betydligt bättre NYHA klassificering efter 4 veckor, till skillnad från gruppen som behandlades med digoxin (Fuentes, 2004). En annan omfattande randomiserad, blindad kontrollstudie var PiTCH studien utförd av Lombard CW. Den involverade 105 hundar med hjärtsvikt orsakad av antingen dilaterad kardiomyopati eller kronisk mitralisinsufficiens klassificerade i kategorin NYHA 3 eller 4. Hundarna randomiserades till 4 olika grupper. En grupp fick pimobendan, en grupp fick benazepril, en tredje grupp fick en kombination av pimobendan och benazepril och slutligen fanns en placebogrupp. I den grupp som enbart fick benazepril var det endast 66% som kunde fullfölja studien på grund av bristande effekt eller dödsfall. Bland de som fick pimobendan var det däremot 89% som fullföljde, och 91% av de som fick kombinerad läkemedelsbehandling. Studien erbjöd alternativet att fortsätta behandlingen för att se effekterna över en längre tidsperiod. Behandlingsgrupperna förblev samma men annan behandling kunde tillföras vid behov utefter klinikerns bedömning. Medellängden för överlevnad fastställdes vara 42 dagar i placebogruppen jämfört med 217 dagar i pimobendangruppen (Fuentes, 2004).

NYHA Klass	Kliniska tecken
1.	Bevis på hjärtproblem utan kliniska tecken eller aktivitetsintolerans
2.	Bevis på hjärtproblem med enbart kliniska tecken vid aktivitet. Måttlig aktivitet orsakar trötthet och/eller dyspné.
3.	Hjärtproblem associerat med kliniska tecken som hosta och dyspné. Endast fri från kliniska tecken vid vila.
4.	Hjärtproblem associerat med allvarlig hjärtsvikt, individen uppvisar kliniska tecken i vila. Mycket hög aktivitetsintolerans.

Tabell 2: Tabellen är inspirerad och översatt till svenska från tabell 1 i artikeln *A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Pimobendan in Dogs with Dilated Cardiomyopathy* skriven av Fuentes *et al* (2002).

2002 publicerades en ny dubbel-blindad, randomiserad placebo-kontrollstudie som undersökt pimobendans effekt på hundar med dilaterad kardiomyopati. Målet med studien var att jämföra effekten av pimobendan och dess påverkan på livslängden hos dobermann pinscher och engelsk cocker spaniel. Dobermann har en betydligt sämre prognos än cocker spaniel, som kan leva upp till 4 år efter ställd diagnos medan dobermann sällan lever längre än 6 månader. Pimobendan kombinerades med tidigare rekommenderad behandling av furosemide (diuretika), enalapril

(ACE-hämmare) och digoxin (hjärtglykosid). Totalt ingick 20 hundar med 10 individer av varje ras. Vardera ras randomiserades till 2 grupper med 5 individer i varje, varav en grupp är kontroll och den andra behandlas med pimobendan. Inom båda raserna uppmättes en signifikant förbättring i funktionell hjärtklassificering hos de som behandlats med pimobendan jämfört med de som fick placebo. Slutsatsen var att pimobendan verkar bidra med fördelar till tidigare rekommenderad behandlingsplan. De kunde även se att livslängden för dobermann pinschers skiljde sig åt markant mellan grupperna, för placebo låg medellivslängden på 50 dagar jämfört med 329 dagar för de som fick pimobendan. För cocker spaniel kunde man inte dra lika tydliga slutsatser på grund av att 6 av 10 individer fortfarande var vid liv när studien avslutades och 3 individer hade dött av icke hjärtrelaterade orsaker. För att säkerställa pimobendans effekt hos cocker spaniel krävs därför studier som pågår under en längre tid och som involverar ett större antal individer (Fuentes *et al.*, 2002).

Målet för studien utförd av O'Grady *et al* (2008) var att utvärdera hur pimobendan kan förbättra livskvalité och överlevnaden hos dobermann pinschers med klinisk DCM utan förmaksflimmer i samband med behandling av furosemide och benazepril hydroklorid. Studien var en randomiserade, dubbel-blindad kontrollstudie som involverade 16 hundar. Även denna studie tyder på att tillförsel av pimobendan till traditionell behandling med diuretika och ACE-hämmare ökar överlevnaden hos dobermann pinschers med hjärtsvikt orsakat av DCM. Parametrar som beräknades och togs i beaktning för att bedöma livskvalitén var bland annat aptit, attityd, respiratorisk funktion och ansträngningstolerans. Även mängden diuretika och kroppsvikten registrerades. Studien lyckades inte bevisa en signifikant förbättring av livskvalitén, förmodligen på grund av det låga antalet hundar. Ingenting tyder dock på att livskvalitén försämras (O'Grady *et al.*, 2008).

Alla tidigare studier har utförts på hundar med kliniska tecken eller utvecklad hjärtsvikt. The PROTECT study är den första som undersökte hur pimobendan påverkade hundar i fas 2, som ännu inte utvecklat kliniska tecken. Det var en väldigt omfattande studie som involverade 76 dobermann pinschers rekryterade från 10 olika kliniker i 3 olika länder - Storbritannien, Canada och USA. Även denna studie var en randomiserad, blindad kontrollstudie där hundarna fördelades i 1:1 förhållande mellan de som behandlades med pimobendan och de som fick placebo. Tiden fram till utvecklad hjärtsvikt eller plötslig död var signifikant längre hos de hundar som behandlades med pimobendan (718 dagar) jämfört med placebogrupperna (441 dagar). Även medianöverlevnadstiden var betydligt längre för de som fick pimobendan, 623 dagar jämfört med 466 dagar. Studien kunde även se en signifikant högre risk för hjärtsvikt eller plötslig död hos de hundar som hade högre hjärtfrekvens än normalt och fler än fyra VPC (för tidiga ventrikulära sammandragningar) under en 3 minuters EKG. Den här studien är den första att bevisa en ökad överlevnad hos dobermann pinschers som behandlas med pimobendan mot DCM i preklinisk fas (Summerfield *et al.*, 2012).

Behandlingsgrupp	Tid fram till fas 3 eller plötslig död	Medianöverlevnadstiden
Pimobendan	718 dagar (IQR: 411-1,152)	623 dagar (IQR: 491-1,531)
Placebo	441 dagar (IQR: 151-641)	466 dagar (IQR: 236-716)

Tabell 3: Sammanställning av resultaten från the PROTECT study av Summerfield *et al* (2012). IQR = interkvartilavstånd.

DISKUSSION

För att kunna påbörja behandling i ett tidigt sjukdomsstadium behöver hundarna diagnostiseras redan i fas 2, vilket är en svårighet eftersom den anses vara asymtomatisk. De första kliniska tecknen som sedan uppkommer i fas 3 tyder på utvecklad hjärtsvikt. För att möjliggöra en bättre diagnostisering i fas 2 studeras orsaken till idiopatisk DCM samt faktorer som kan indikera på utveckling av hjärtsvikt. Om behandling påbörjas i fas 2 innan hjärtsvikt har utvecklats, kan sjukdomsförloppet bromsas upp desto mer vilket skulle leda till ökad överlevnad och förbättrad prognos (O'Grady & O'Sullivan, 2004).

Den idag rekommenderade behandlingen med ACE-hämmare, diuretika och pimobendan är väl studerad. Dock har en del av de studier som tagits upp i den här litteraturöversikten begränsningar vilket försvårar bedömningen av dess resultat, vilket jag vill belysa i diskussionen.

ACE-hämmare används för att reducera produktionen av angiotensin II som resulterar i ett flertal negativa effekter som exempelvis ökad plasmavolym och vasokonstriktion. Ettinger *et al* (1998) undersökte ACE-hämmaren enalaprilts effekt på hundar med hjärtsvikt orsakat av DCM och mitralisinsufficiens. I studien ingick 110 hundar varav 43 hade DCM. De hundar som hade DCM delades in i placebo (21st) och enalaprilbehandling (22st). Av de 22 individer som fick behandling dog 7st en plötslig död till följd av DCM, vilket begränsar det återstående antalet betydligt i behandlingsgruppen. 14 individer av de som fick placebo uppvisade förvärrat sjukdomstillstånd jämfört med 4st i behandlingsgruppen. Studien kunde inte påvisa en signifikant skillnad mellan grupperna när behandlingseffekten inte längre var tillräcklig. Trots det anser författarna att det tydliga bortfallet i placebogruppen är objektiva bevis på att behandlingen förlänger den period då hjärtsviktssymtom förbättras hos åtminstone en subpopulation av hundar med DCM.

För att uppnå ökad kontraktilitet av hjärtmuskulaturen används fosfodiesterashämmaren pimobendan som dessutom har en vasodilaterande effekt. Pimobendan har studerats sen 90-talet och är fortfarande intressant för fortsatta studier. De första studierna som utfördes för att studera pimobendans effekt gjordes på hundar som redan utvecklat hjärtsvikt. Det finns studier utförda både över kortare och längre tidsperioder. Fuentes (2004) diskuterar två kortsiktiga studier varav en visar på tydlig förbättring av hjärtklassificeringen och överlevnaden redan efter 4 veckor med behandling av pimobendan. PiTCH studien var även den en kortsiktig studie som pågick under 28 dagar. Studien kunde visa en betydligt bättre behandlingseffekt hos de hundar som mottog pimobendan jämfört med benazepril (ACE-hämmare). Det som är problematiskt är att Fuentes (2004) diskuterar studier som ännu inte var publicerade vid tidpunkten för hans publicering. Dock har inte jag lyckats finna de diskuterade studierna publicerade nu flera år senare vilket försvårar bedömningen av resultaten.

Fuentes *et al* publicerade en studie 2002 utförd på 20st individer och två olika raser – dobermann pinscher och cocker spaniel. Trots randomisering var det ett större antal (3 av 5) dobermann pinschers i placebogruppen som hade förmaksflimmer vid studiens början jämfört med pimobendangruppen där förhållandet var 1 av 5. Det här erkänner Fuentes *et al* är ett väldigt stort bias vilket kan ha medfört att de positiva resultaten är överdrivna till följd av detta. Det är svårt att med enbart den här studien avgöra om resultatet skulle vara lika signifikant om randomiseringen fördelat individerna mer korrekt utefter förekomst av förmaksflimmer. Efterkommande studier har dock styrkt att pimobendan har en positiv effekt på livslängden vilket gör att studien ändå blir av värde för att motivera användningen av pimobendan. Det är

därför önskvärt att studier innefattar en större studiepopulation för att minska risken för liknande problem eftersom det kan leda till att studieresultaten blir irrelevanta och svåra att tolka.

2008 studerade O'Grady *et al* bland annat hur pimobendan påverkar livslängden samt hur olika parametrar på livskvalitet påverkas. I studien ingick 16 hundar av rasen dobermann pinscher som fördelades med hjälp av randomisering i 2 grupper där ena gruppen behandlades med pimobendan och den andra fick placebo. Under studien behandlades både placebo och pimobendangruppen med furosemid (diuretika) och benazepril (ACE-hämmare). Andra läkemedelssubstanser som solatol för kontroll av ventrikulära arytmier och spironolakton kunde administreras vid behov. På grund av ett lågt antal individer och förhållandevis långa perioder mellan uppföljningarna var det inte tillräckligt många som fortfarande var vid liv när det var tid för andra undersökningen. Därför kunde de inte fastställa någon signifikant skillnad mellan grupperna. Men med tanke på att det var fler individer i placebogruppern än i behandlingsgruppen som föll bort på grund av bristande behandlingseffekt anser O'Grady *et al* (2008) att parametrarna som skulle bedöma livskvaliteten, måste ha påverkats mer negativt i placebogruppern jämfört med pimobendangruppen.

THE PROTECT STUDY av Summerfield *et al* (2012) var den första studien som undersökte pimobendans effekt på hundar som ännu inte utvecklat hjärtsvikt. Studien kunde tydligt visa att medellängden fram till uppkomst av hjärtsvikt förlängdes med ca 9 månader för de som behandlades med pimobendan. Det är en väl genomförd studie där alla 76 hundar kunde följas upp ända fram till studien avslutades. Studien är väldigt viktig eftersom den redovisar signifikanta resultat över att pimobendan kan bromsa utvecklingen av DCM redan i fas 2. Den utgör ett starkt underlag till varför pimobendan bör användas vid behandling av DCM och att det är viktigt att i ett tidigt stadie påbörja behandling.

Betydelsen av ACE-hämmare diskuteras mycket och efter sammanställningen av dess funktion och ingående verkningsmekanism har jag försökt bildat en egen uppfattning. Innan pimobendan blev aktuellt användes hjärtglykosider som endast ökade kontraktilitetskraften till skillnad från pimobendan som dessutom har en käravidgande effekt. För att uppnå vasodilatation krävdes därmed en kombination med ACE-hämmare. Vid användning av pimobendan reduceras därför behovet av ACE-hämmare eftersom båda verkar vasodilaterande. Därav kan jag tänka mig att kombinationen av pimobendan och eventuellt diuretika kan vara tillräckligt som behandling vid diagnostisering i fas 2. RAAS kommer i fas 2 förmodligen inte ha aktiverats i den utsträckning som resulterar i de negativa effekter som kräver reducering av ACE-hämmare. Vilket jag anser kan bero på att hjärtminutvolymen inte är tillräckligt nedsatt i fas 2. Däremot är försämringen av hjärtmuskulaturen oundviklig och därför kommer RAAS att aktiveras i högre grad. Ökade nivåer av angiotensin II verkar inte bara kärksammandragande utan stimulerar även det sympatiska nervsystemet och strukturell förändring av hjärtmuskulaturen vilket genererar ett försämrat sjukdomstillstånd. Jag anser därför att ACE-hämmare bör tillsättas i fas 3 för att förbättra behandlingsresultatet samt minska lidandet för hunden, eftersom att ACE-hämmare har andra önskvärda effekter utöver vasodilatation. Stephenson (2011) och McEwan (2000) påtalar också att ACE-hämmare är viktigt i samtidig användning med diuretika, eftersom att diuretika stimulerar aktiveringen av RAAS. Det skulle vara intressant för vidare studier att undersöka skillnaden i behandlingsresultat mellan två grupper, varav en grupp avstod behandling med ACE-hämmare. Diuretika omdiskuteras inte i lika stor utsträckning och verkar ses som ett mer självklart läkemedel att tillföra.

Slutsats

Denna litteraturstudie har diskuterat de rekommenderade behandlingarnas verkningsmekanismer och hur de i kombination kan verka för att förbättra det kliniska förloppet av DCM. Behandling av arytmier är något jag valt att inte analysera, däremot vore det intressant att vidare utvärdera hur stor betydelse arytmier har för prognosen. De flesta studier är fokuserade på dobermann pinscher och det efterfrågas mer studier för att veta om det är möjligt att applicera pimobendans positiva effekter även på andra raser. Därav behövs fler studier för att skapa en bättre uppfattning om vilka rasskillnader det finns i utvecklingen av DCM.

DCM har som redan nämnts en komplex patofysiologi vilken involverar många olika system i kroppen som med hjälp av behandling ska stabiliseras. Flertalet studier indikerar att pimobendan i samband med ACE-hämmare och diuretika förlänger överlevnaden hos de individer som upptäcks i fas 3. Det behövs idag enklare diagnostiseringssätt vilket kräver fortsatt forskning. Innan det finns enklare sätt att diagnostisera behövs det mer information som uppmuntrar till kontinuerlig undersökning av raser med hög risk för att öka upptäckten av sjukdomen i fas 2. Behandling i fas 2 med pimobendan tror jag skulle innebära en markant förlängning av överlevnaden. Därefter ska hundarna genomgå en noggrann kontinuerlig uppföljning för att tillsätta diuretika och ACE-hämmare vid behov i takt med att sjukdomen förvärras.

Det är även viktigt att reflektera över hur länge det går att förlänga överlevnaden i relation till hundarnas lidande. Sjukdomen går i dagsläget inte att bota och behandlingen är endast en understödande behandling framtill hjärtsvikten inte längre är kontrollerbar. Det är därför viktigt att hela tiden vara uppmärksam på när behandlingen inte längre är tillräcklig. Det bör läggas stor vikt på att finna orsaken till sjukdomen och ställa diagnosen i ett så tidigt sjukdomsstadium som möjligt för att förhindra användningen av avelsdjur med idiopatisk DCM med hänsyn till den ärftliga etiologin. På så vis kan förekomsten av DCM minska och färre hundar behöver drabbas av denna obotliga sjukdom.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Amberger, C., Chetboul, V., Bomassi, E., Rougier, S., Woehrlé, F., Thoulon, F. & group, F. (2004). Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 6(2), 9-16.
- Anon. (2005). Hjärtsjukdom och hjärtsvikt hos hund och katt - behandlingsrekommendation. In: Beermann, B., et al. (Eds.) *Information från Läkemiddelsverket*. pp. 4-6.
- Bonnett, B.N., Egenvall, A., Olson, P. & Hedhammar, A. (1997). Mortality in insured Swedish dogs: Rates and causes of death in various breeds. *Veterinary Record* 141(2), 40-44.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Tidholm, A. & Haggstrom, J. (2001). Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part II: Pathophysiology and therapy. *Veterinary Journal* 162(3), 182-195.
- Boyle, K.L. & Leech, E. (2012). A review of the pharmacology and clinical uses of pimobendan. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22(4), 398-408.
- Bristow, M.R. (1997). Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *American Journal of Cardiology* 80(11A), L26-L40.
- Brownlie, S.E. & Cobb, M.A. (1999). Observations on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. *Journal of Small Animal Practice* 40(8), 371-377.
- Cobb, M.A. (1992). Idiopathic dilated cardiomyopathy - advances in etiology, pathogenesis and management. *Journal of Small Animal Practice* 33(3), 113-118.
- Dukes-McEwan, J., Borgarelli, M., Tidholm, A., Vollmar, A.C., Haggstrom, J. & Cardiomyopathy, E.T.f.C.D. (2003). Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 5(2), 7-19.
- Ettinger, S.J., Benitz, A.M., Ericsson, G.F., Cifelli, S., Jernigan, A.D., Longhofer, S.L., Trimboli, W., Hanson, P.D. & Long-Term Invest Veterinary Enalapril, S. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(11), 1573-+.
- Floras, J.S. (1993). Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart-failure. *Journal of the American College of Cardiology* 22(4), A72-A84.
- Fuentes, V.L. (2004). Use of pimobendan in the management of heart failure. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 34(5), 1145-+.
- Fuentes, V.L., Corcoran, B., French, A., Schober, K.E., Kleemann, R. & Justus, C. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16(3), 255-261.
- Haggstrom, J. (2008). Dilated cardiomyopathy in dogs: diagnosis and treatment. In: Gething, M., et al. (Eds.) *33rd World Small Animal Veterinary Association Congress, Dublin, Ireland, 20-24 August 2008*. Bondi, Australia: Australian Small Animal Veterinary Association. ISBN 9780955410062.
- Koch, J., Pedersen, H.D., Jensen, A.L., Flagstad, A. & Poulsen, K. (1995). Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and symptomatic dilated cardiomyopathy. *Research in Veterinary Science* 59(2), 172-175.
- Kurita, T., Onishi, K., Dohi, K., Takamura, T., Fujimoto, N., Tanigawa, T., Imanaka-Yoshida, K., Wada, H., Nobori, T. & Ito, M. (2010). Conventional therapy with an ACE inhibitor diminishes left ventricular dyssynchrony during the progression of heart failure. *International Journal of Cardiology* 140(1), 48-54.

- Läkemedelsindustriföreningen (2015). FASS vet. *FASS vet.: förteckning över läkemedel för veterinärmedicinskt bruk.*
- Martin, M.W.S., Johnson, M.J.S., Strehlau, G. & King, J.N. (2010). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *Journal of Small Animal Practice* 51(8), 428-436.
- McDaniel, N.L., Rembold, C.M. & Murphy, R.A. (1994). Cyclic-nucleotide dependent relaxation in vascular smooth-muscle. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 72(11), 1380-1385.
- McEwan, J.D. (2000). Canine dilated cardiomyopathy - 2. Pathophysiology and treatment. *In Practice* 22(10), 620-626.
- Nikolaidis, L.A., Doverspike, A., Huerbin, R., Hentosz, T. & Shannon, R.P. (2002). Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 105(23), 2785-2790.
- O'Grady, M.R., Minors, S.L., O'Sullivan, M.L. & Horne, R. (2008). Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(4), 897-904.
- O'Grady, M.R. & O'Sullivan, M.L. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 34(5), 1187-+.
- Oikawa, Y., Maehara, K., Saito, T., Tamagawa, K. & Maruyama, Y. (2001). Attenuation of angiotensin II-mediated coronary vasoconstriction and vasodilatory action of angiotensin-converting, enzyme inhibitor in pacing-induced heart failure in dogs. *Journal of the American College of Cardiology* 38(4), 1188-1194.
- Prosek, R. *Dilated Cardiomyopathy*. [online] Available from: <http://www.acvim.org/Animal-Owners/Animal-Education/Health-Fact-Sheets/Cardiology/Dilated-Cardiomyopathy>. [Accessed 2016-02-25].
- Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J. & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale's Pharmacology*. 8th ed. ed: Elsevier.
- Sjaastad, Ø., Sand, O. & Howe, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2th ed. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN 978-82-91743-07-3.
- Stephenson, H. (2011). Dilated cardiomyopathy therapy. *Veterinary Times* 41(28), 12-10, 12.
- Summerfield, N.J., Boswood, A., O'Grady, M.R., Gordon, S.G., Dukes-McEwan, J., Oyama, M.A., Smith, S., Patteson, M., French, A.T., Culshaw, G.J., Braz-Ruivo, L., Estrada, A., O'Sullivan, M.L., Loureiro, J., Willis, R. & Watson, P. (2012). Efficacy of Pimobendan in the Prevention of Congestive Heart Failure or Sudden Death in Doberman Pinschers with Preclinical Dilated Cardiomyopathy (The PROTECT Study). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26(6), 1337-1349.
- Zachary, F.J. & Donald McGavin, M. (2012). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. ed: Elsevier. ISBN 978-0-323-07533-6.