

Myksomatøs degenerasjon av mitralklaffen hos hund med aspekter fra humanmedisin



Prosjektoppgave av medisinstudent Cecilie Molander Ott

Veileder: Henrik Holmstrøm, professor, overlege, Barnekardiologisk
avdeling, Barne- og ungdomsklinikken, OUS,
Rikshospitalet/Universitetet i Oslo

Universitetet i Oslo, 2018

INNLEDNING	4
FORKLARINGER	4
FORKLARING ”DOPPLER ULTRALYD”:	4
FORKLARING ” COLOR FLOW DOPPLER”:	5
FORKLARING ”SPECTRAL DOPPLER”:	5
FORKLARING "KONTINUERLIG-BØLGE-DOPPLER":	5
FORKLARING INOTROP:	5
FORKLARING ISACH (INTERNATIONAL SMALL ANIMAL CARDIAC HEALTH COUNCIL)-	
KLASSIFISERING:	5
FORKLARING NEW YORK HEART ASSOCIATION- KLASSIFIKASJON AV HJERTESVIKT:	6
FORKLARING ” JET LESJONER”:	7
FORKLARING KONGESTIV HJERTESVIKT (KHS):	7
FORKLARING KRONOTROP:	7
FORKLARING MITRALINSUFFISIENS:	7
HJERTETS ANATOMI OG FYSIOLOGI	7
FIGUR 1. FIGUREN VISER ET SNITT AV HJERTET (6(1))	7
ANATOMI	8
FYSIOLOGI	8
HJERTETS PUMPEFUNKSJON.....	8
HVORFOR HJERTET TREKKER SEG SAMMEN.....	9
GENERELT OM MITRALINSUFFISIENS	10
ETIOLOGI.....	10
<i>Endokardiose/kronisk myksomatøs valvulær degenerasjon hos hund</i>	11
PATOGENESE	12
KOMPENSATORISKE MEKANISMER	13
KLINISKE SYMPTOMER HOS HUND	14
<i>Hoste og nedsatt utholdenhet</i>	14
<i>Synkope</i>	14
<i>Vekttap</i>	15
<i>Akutt død</i>	15
<i>Tegn på høyresidig hjertesvikt</i>	15
SYMPTOMER HOS MENNESKER	15
DIAGNOSTIKK	15
ANAMNESE OG KLINISKE SYMPTOMER	16
HJERTEASKULTASJON	16
<i>Hjerteauskultasjon hos mennesker</i>	17
RØNTGEN PÅ HUND	18
ELEKTROKARDIOGRAFI – EKG.....	18
EKKO-DOPPLER UNDERSØKELSE AV HJERTET HOS HUND.....	19
<i>Ekko-doppler-undersøkelse av hjertet hos mennesker</i>	20
<i>3D-ekkokardiografi hos mennesker</i>	21
CT OG KORONAR ANGIOGRAFI HOS MENNESKER	21
KONKLUSJON	22
AKTUELLE MEDIKAMENTER TIL BRUK VED HJERTELIDELSER	22
DIURETIKA	22

<i>Loop-diuretika</i>	22
<i>Kaliumsparende diuretika</i>	23
ACE- HEMMERE	24
<i>Virkningsmekanisme</i>	24
<i>Forsiktighetsregler</i>	25
<i>Benazepril</i>	25
<i>Enalapril</i>	26
<i>Pimobendan</i>	26
DIGITALIS GLYKOSIDER	28
AKTUELLE BEHANDLINGSREGIMER HOS HUND	28
INNLEDNING.....	28
BEHANDLING AV ASYMPTOMATISKE	29
BEHANDLING AV MILD TIL MODERAT KHS	31
BEHANDLING AV ALVORLIG KHS.....	33
BEHANDLING AV KRONISK REFRAKTÆR KHS	34
MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV MENNESKER	34
DISKUSJON OM DOSERING	34
FUROSEMID	35
BENAZEPRIL	35
ENALAPRIL	36
PIMOBENDAN	36
KIRURGISK BEHANDLING HOS MENNESKER.....	36
<i>Indikasjoner</i>	36
<i>Kirurgiske alternativer</i>	37
<i>Perkutan mitralreparasjon med MitraClip</i>	37
DISKUSJON OM RASEBETYDNING.....	38
PROGNOSE	39
HUND	39
MENNESKER.....	41
KONKLUSJON	41
REFERANSER	42

Innledning

Kardiologi er et stort og spennende fagfelt som jeg ønsket å lære mer om da vi skulle skrive fordypningsoppgave på veterinærhøgskolen. Dette er primært en veterinæroppgave som ble godkjent i 2010, vi var tre studenter som skrev oppgaven sammen, og den tilsvarer 15 studiepoeng per student. Vi valgte å gjøre en litteraturstudie, og litteratursankingen om temaet på den veterinærfaglige siden ble derfor gjort i perioden 2009-2010. Vi ønsket å skrive om temaet ”medikamentell behandling av mitralinsuffisiens som følge av myksomatøs valvulær degenerasjon”, ettersom dette er et relevant tema som det er stor sannsynlighet for å møte på ute i klinisk praksis. Mitralinsuffisiens er den vanligste hjertelidelsen hos små hunderaser. Dessuten er det en sykdom som kan diagnostiseres uten alt for avansert utstyr, og som relativt enkelt kan behandles medikamentelt. Det finnes mye litteratur på området, og det er ulike oppfatninger om hva som er optimal behandling på de ulike sykdomsstadier. Mens vi skrev oppgaven var vi så heldige å få dra på ultralydkurs i kardiologi i Kina, og der ble vi personlig undervist av bla Dr. Simon Swift og Dr. Christophe Lombard, som er store navn innen dette feltet.

Når tiden var kommet til å skrive prosjektoppgave på medisinstudiet fikk jeg klarsignal til å få den godkjent hvis jeg la til noe humanmedisinsk, svarende til 3 studiepoeng. Jeg har derfor gjort en litteraturgjennomgang for å komplettere med noen humanmedisinske aspekter. Dette arbeidet ble gjort i perioden 2016-2018. ”Mitral regurgitation”, ”mitral valve disease” og ”myxomatous degeneration” har vært mine primære søkekriterier, og jeg har funnet relevant litteratur med dette utgangspunktet. Det meste av anatomen og fysiologien er felles og sammenlignbart, selv om enkelte forskjeller finnes. Det er flere morfologiske likhetstrekk mellom hundens og menneskets myksomatøse valvulære degenerasjon, men det finnes også flere ulikheter. På humansiden er forskningen, og spesielt diagnostikken og den kirurgiske behandlingen, kommet mye lenger enn på veterinærsiden, og man intervenserer på et tidligere tidspunkt enn på hunder. Jeg håper at oppgaven kan være spennende lesning for både veterinærer, leger og annet helsepersonell som leser oppgaven.

Forklaringer

Forklaring ”Doppler ultralyd”: Det dannes målinger og visuelle bilder på grunnlag av frekvensendringer i en kontinuerlig ultralydbølge proporsjonalt til blodstrømhastigheten i

underliggende årer. Det brukes blant annet for å finne bevegelseshastigheten til en struktur, som for eksempel hjertet som slår (2).

Forklaring "color flow Doppler": En form for puls-bølge Doppler hvor energien til de returnerende ekkoene vises som bestemte farger. Vanligvis er ekkoer som representerer blodstrømmer som går mot transdusoren rød farget, mens blodstrømmer som går bort fra transdusoren vises som blå farge. Fargedisplayet er normalt lagt over B-modus bildet, noe som tillater samtidig visualisering av anatomi og "flow dynamics" (2).

Forklaring "spectral Doppler": Ultralydbilde hvor spekteret av strømningshastigheter er representert grafisk på Y-aksen og tiden på X-aksen; både "puls-bølge-doppler" og "kontinuerlig-bølge-doppler" vises på denne måten (2).

Forklaring "kontinuerlig-bølge-Doppler": En teknikk hvor transdusoren både sender ut og mottar ultralyd-"beam" kontinuerlig, og dermed muliggjør målingen av blodstrøm med høy hastighet (2).

Forklaring inotrop: medikament som påvirker kontraktiliteten av hjertemuskulaturen (2).

Forklaring ISACH (International Small Animal Cardiac Health Council)-klassifisering:

Klasse 1: Den asymptotiske pasienten har en hjertesykdom uten kliniske symptomer på hjertesvikt. Hjertelidelsen er påvisbar i form av for eksempel bilyd på hjertet, arrytmier eller forstørrelse av hjertekammeret som kan sees på røntgen eller ekkokardiografi. Dette stadiet kan videre deles inn som følger:

Klasse 1a: Tegn på hjertesykdom er tilstede, men det er ingen tegn på kompensasjon på dette stadiet.

Klasse 1b: Tegn på hjertesykdom er tilstede og det er kompensasjon i form av ventrikulær hypertrofi på grunn av volum- eller trykkoverbelastning som kan diagnostiseres ved hjelp av røntgen eller ekkokardiografi.

Klasse 2: Pasienten har mild til moderat hjertesvikt. Kliniske symptomer kan sees ved hvile eller lett trening og har synlig effekt på livskvaliteten. Typiske symptomer på hjertesvikt inkluderer treningsintoleranse, hoste, takypne, mild dyspne og mild til moderat ascites.

Hypoperfusjon ved hvile er generelt ikke tilstede. Hjemmebehandling er ofte indisert på dette stadiet.

Klasse 3: Pasienten har viderekommet til alvorlig kongestiv hjertesvikt og viser tydelige symptomer. Disse symptomene kan inkludere dyspne, markert ascites, uttalt treningsintoleranse eller hypoperfusjon ved hvile. I de alvorligste tilfellene er pasienten moribund og har utviklet kardiogent sjokk. Død eller alvorlig svekkelse er sannsynlig uten behandling. Pasienter med alvorlig hjertesvikt kan deles i to kategorier.

Klasse IIIa: Hjemmebehandling er mulig.

Klasse IIIb: Hospitalisering er nødvendig i de tilfellene der kardiogent sjokk, livstruende lungeødem eller store mengder pleural effusjon er tilstede (3).

Forklaring New York Heart Association- klassifikasjon av hjertesvikt:

En tilsvarende inndeling av symptomer hos mennesker har vært i bruk siden -90-årene, og er vel etablert (4). Den har betegnelsen NYHA-klasser (New York Heart Association) og tabellen nedenfor er siste utgave som er hentet fra nettsiden til American Heart Association (5). Her skiller man mellom en tallinndeling av funksjonsnivå og en bokstavsinnndeling av objektive funn.

Class	Patient Symptoms
I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.

Class	Objective Assessment
A	No objective evidence of cardiovascular disease. No symptoms and no limitation in ordinary physical activity.
B	Objective evidence of minimal cardiovascular disease. Mild symptoms and slight limitation during ordinary activity. Comfortable at rest.
C	Objective evidence of moderately severe cardiovascular disease. Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity. Comfortable only at rest.
D	Objective evidence of severe cardiovascular disease. Severe limitations. Experiences symptoms even while at rest.

(5)

Forklaring ”jet lesjoner”: fibrosert endokard forårsaket av traume som dannes når blodet strømmer i høy hastighet gjennom en svekket klaff og treffer veggen i atriet (6).

Forklaring kongestiv hjertesvikt (KHS): Hjertesvikt som oppstår pga svekkelse av hjertets pumpefunksjon. Dette er assosiert med unormal retensjon av vann og natrium.

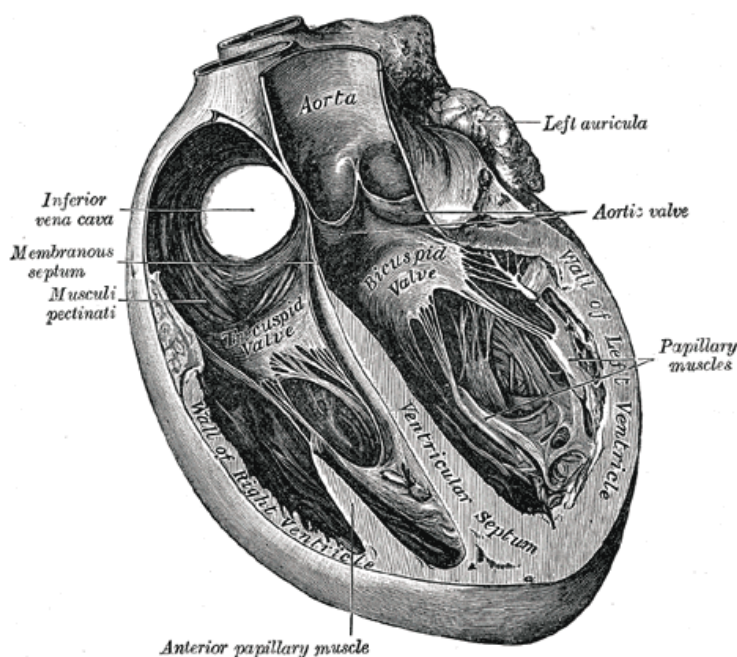
Tilstanden kan variere fra mild stuvning med få symptomer til livstruende opphopning av væske og fullstendig hjertesvikt.

KHS resulterer i for liten tilførsel av blod og oksygen til kroppens celler. Det reduserte minuttvolumet (MV) fører til en stuvning bakover i det vaskulære systemet. Det økte blodvolumet i blodårene påvirker væskestrømmen i kroppen og fører til akkumulering i vev og dermed ødem (2).

Forklaring kronotrop: Kronotrop effekt, påvirkning av hjertefrekvensen. Medikamenter sies å ha positiv kronotrop effekt når de fører til at hjertet slår raskere, men negativ kronotrop effekt dersom hjertet slår langsommere (7).

Forklaring mitralinsuffisiens: En funksjonell og strukturell svekkelse som fører til regurgitering av blod fra venstre ventrikel til venstre atrium under systolen, eller fra de store årene inn i venstre atrium under diastolen (2).

Hjertets anatomi og fysiologi



Figur 1. Figuren viser et snitt av hjertet (6(1)).

Anatomi

Hjertet ligger i mediastinum i brysthulen og er kjegleformet, med en bred basis dorsalt, og en spissere apex ventralt. Det består hovedsakelig av hjertemuskelatur; myokard. To tynne lag av bindevev danner hjertesekken, perikard, som omslutter hjertet utvendig. Det innerste laget av hjertet utgjøres av et tynt lag epitelceller; endokard (8). Auricula cordis, "hjerterøre", er utposninger fra høyre og venstre atrium (2), og omgir aorta og truncus pulmonalis der disse kommer ut fra hjertet (9).

Hjertet er delt opp i 4 kamre: høyre og venstre atrium, og høyre og venstre ventrikkel (9).

Venstre ventrikkel er større enn høyre og strekker seg normalt alene helt ned til apeks.

Annulus fibrosus er en skillevegg av fibrøst bindevev mellom atriene og ventriklene. Denne består av fire bindevevsringer og fungerer som feste for hjertemuskulaturen og de store arteriene. To av ringene utgjør åpningene mellom atriene og ventriklene. De to andre utgjør åpningen mellom henholdsvis høyre ventrikkel og truncus pulmonalis, og venstre ventrikkel og aorta. Atriene er separert av et interatrialt septum. Annulus fibrosus fungerer som feste for hjerteklaffene. Disse består av fibrøst bindevev, og er konstruert slik at blodet kun skal kunne strømme i én retning. Klaffene kan deles i to grupper:

- Atrioventrikulær klaffene (AV-klaffene) sitter mellom atriene og ventriklene. På høyre side utgjøres AV klaffen av tre "kopper", og kalles derfor trikuspidalklaffen. Den venstre består av to "kopper" og kalles bikuspidal- eller mitralklaffen.
- Semilunarklaffene finnes mellom ventriklene og hovedkarstammene. Høyre semilunarklaff ligger mellom høyre ventrikkel og "truncus pulmonalis", mens venstre semilunarklaff ligger mellom venstre ventrikkel og aorta. Klaffene består av tre halvmåneformede "kopper". På grunn av utformingen er de stabilisert uten "chordae tendinae" (8).

Fysiologi

Hjertets pumpefunksjon

Hjertets oppgave er å skape trykkforskjellen som kreves for at blodet skal kunne strømme gjennom sirkulasjonssystemet. For å oppnå dette har hjertet en regelmessig syklus som kan deles i to hovedfaser; systole og diastole. I systolen trekker ventriklene seg sammen, mens i diastolen slapper de av. Atriene derimot trekker seg sammen i slutten av diastolen, mens de slapper av i systolen (8). Blodet strømmer gjennom hjertet i følgende rekkefølge: Høyre

atrium mottar oksygenfattig blod fra kraniale og kaudale vena cava, og fra sinus coronarius. Blodet strømmer så fra høyre atrium til høyre ventrikkel. Derfra pumpes det videre til truncus pulmonalis som forsyner lungene. Herfra samles blodet i lungevenene som ender i venstre atrium. Atriet pumper blodet videre til venstre ventrikkel. Til slutt trekker ventrikkelen seg sammen og sender blodet ut i aorta, og videre i det store kretsløpet (9).

Åpning og lukking av hjerteklaffene er en prosess som forårsakes av forskjeller i hydrostatisk trykk på hver side av klaffene. Når trykket i atriene er høyere enn trykket i ventriklene, åpner AV klaffene seg og blod strømmer inn i ventriklene. Når ventriklene så trekker seg sammen, vil det økte trykket gjøre at AV klaffene lukker seg slik at blodet ikke kan strømme tilbake. Chordae tendinae og papillarmusklene begrenser AV klaffenes bevegelighet, og hindrer at de slås inn i atriet.

Ventrikkelkontraksjonen vil gjøre at trykket i ventriklene overstiger trykket i de store arteriene slik at semilunarklaffene åpnes. Blodet vil så strømme ut i henholdsvis aorta og truncus pulmonalis. Når ventriklene deretter slapper av, vil trykket i de store arteriene overstige trykket i ventriklene. På samme måte som AV klaffene vil semilunarklaffene da lukke seg, og hindre tilbakestrømning av blod (8).

Hvorfor hjertet trekker seg sammen

I hjertet finner man to typer muskelceller; kontraktile og autorytmiske celler. De kontraktile cellene utgjør den største andelen og er avhengige av aksjonspotensialer for å trekke seg sammen. De autorytmiske cellene finnes kun i visse deler av hjertet, og kan trekke seg sammen uten å ha mottatt noe ytre signal. Dette er mulig ved at cellene sakte depolariseres inntil membranpotensialet har nådd terskelverdien, og det dannes spontane aksjonspotensialer. Dette skjer raskest i sino atrial knuten (SA knuten); en liten celleansamling i høyre atrium. Aksjonspotensialer som dannes i SA knuten spres gjennom myokardet og fører til kontraksjon av hjertet. I tillegg til å danne aksjonspotensialer, danner de autorytmiske cellene et system for overføring av aksjonspotensialene gjennom hjertet.

Dette systemet har to hovedfunksjoner:

1. Det tillater raskere overføring av aksjonspotensialer som gjør at hele ventrikkelen kan trekke seg sammen samtidig. Dermed kan trykket effektivt bygge seg opp inne i ventrikkelen. Overføringssystemet er dårligere utviklet i atriene, og aksjonspotensialene spres derfor saktere her enn i ventriklene.

2. Systemet fører også til en forsinkelse i impulsoverføringen mellom atriene og ventriklene. Dette skyldes en langsom impulsoverføring gjennom atrioventrikulærknuten (AV-knuten). Dette er en samling av modifiserte muskelceller som ligger i nederste del av det interatriale septum. Dermed rekker ventriklene å bli tilstrekkelig fylt av blod før de trekker seg sammen (8).

Årsaken til at hele ventrikkelmuskulaturen kan trekke seg sammen tilnærmet samtidig er den raske impulsoverføringen i "Bundle of His" og "Purkinjefibrene". "Bundle of His" er muskelceller som utgår fra AV knuten, for så å dele seg i to hovedgrener. Disse to hovedgrenene deler seg deretter i et nettverk av Purkinjefibre som brer seg langs septum, forgrener seg og ender i myokard (8).

Generelt om mitralinsuffisiens

Etiologi

Man deler mitralinsuffisiens inn i to typer: primær og sekundær. Primær mitralinsuffisiens inkluderer skader i klaffeapparatet som følge av degenerative forandringer, revmatisk sykdom, endokarditt, klaffeforkalkninger og stråleskade. Ved sekundær mitralinsuffisiens er lekkasjen forårsaket av skade av venstre ventrikkel (10).

I gruppen degenerativ mitralinsuffisiens finner man klaffeprolaps. Hos unge mennesker er årsaken først og fremst myksomatøs degenerasjon, som i denne aldersgruppen er den vanligste årsaken til mitralinsuffisiens. Ekkokardiografisk ser man rikelig med klaffevev som også er fortykket. Chordae kan være forlenget. Sekundært opptrer myksomatøs degenerasjon ved bindevevssykdommer som Marfans syndrom, Ehlers-Danlos´ syndrom, polycystiske nyrer, osteogenesis imperfecta og pseudoxantoma elasticum (10). Det er interessant å se at hunderaser som er utsatt for bindevevslidelser, også er disponert for myksomatøs valvulær degenerasjon (11).

Fibroelastisk degenerasjon er den vanligste årsaken til mitralklaffeprolaps hos eldre mennesker. Bortsett fra prolapsen ser klaffeseilene normale ut ved ekkokardiografi (10).

Chorda-ruptur skjer ofte ved begge tilstandene og vil kunne gi en akutt forverring av symptomene (10).

Funksjonell mitralinsuffisiens ser en ved skade/dilatasjon av venstre ventrikkel. Årsaken til dette er dilaterte kardiomyopater og iskemisk skade. Klaffeseilene er normale, men dilatasjon av ventrikkelen vil via chordae utøve et trekk på klaffeseilene slik at lukkingen skjer inne i ventrikkelen (systolisk restriksjon) og ikke i klaffepanelet. Dette fører til manglende koaptasjon i et eller flere områder, noe som fører til lekkasje (10).

Ettersom kronisk myksomatøs valvulær degenerasjon er den vanligste årsaken til mitralinsuffisiens hos hund (12), vil kun dette bli omtalt nærmere på den veterinærfaglige siden.

Når det kommer til humanmedisin, er mitralinsuffisiens den vanligste hjerteklafflidelsen i USA, og den nest vanligste i Europa, som krever kirurgi. Antallet er forventet å øke ytterligere grunnet den aldrende og voksende befolkningen (13). Valvulær hjertelidelse er spesielt vanlig i industrialiserte land pga redusert prevalens av revmatisk hjertelidelse og en økning i degenerativ klaffelidelse. Prevalensen øker sterkt ved økende alder. Moderat og alvorlig mitralinsuffisiens finnes hos 1,7% i den generelle befolkningen i verden, og hos opptil 9,3% hos de over 75 år. Myksomatøs mitralklaffinsuffisiens er den vanligste indikasjonen for kirurgisk klaffereparasjon i verden, og forekommer i 0,6-2,4% av populasjonen (14).

Endokardiose/kronisk myksomatøs valvulær degenerasjon hos hund

Kronisk degenerasjon av AV-klaffene er den vanligste årsaken til hjertesvikt hos hund.

Årsaken er trolig polygen (6). Mitralklaffen er oftest involvert, men i noen tilfeller kan begge AV-klaffene være affisert. Forandringene oppstår i de fleste tilfeller gradvis og blir verre med alderen. Det er størst forekomst blant middelaldrende og eldre hunder tilhørende små og mellomstore raser. Hos de små rasene er over 30% affisert når de er eldre enn ti år. Rasene med høyest prevalens er blant annet puddel, miniatyr schnauzer, chihuahua, fox terrier, cocker spaniel og boston terrier. Cavalier king charles spaniel (CKCS) har spesielt høy forekomst, og denne rasen affiseres ofte også ved yngre alder. Over 50% av hundene av denne rasen som er eldre enn fire år har bilyd på hjertet (12).

Patogenese

Patologiske endringer i klaffen oppstår gradvis. I tidlige stadier kan man finne små noduli på klaffekantene som etter hvert vokser, og smelter sammen til større belegg. Klaffen blir tykkere og vil dermed begynne å lekk fordi klaffekantene ikke lenger passer sammen. I tilfellene der "chordae tendinae" blir medinddratt blir disse fortykket og svake. Dette svekker klaffen ytterligere. En lekk klaff fører til regurgitering av blod, opphopning av blod, og dermed dilatasjon av atrium og ventrikkel. Det kan også oppstå "jet-lesjoner" i atriet, fibrose i endokard, og delvis eller fullstendige rupturer i atriet (12).

Myxomatøs mitralklaffdegenerasjon er en vanlig hjertelidelse hos hund. Det finnes flere morfologiske likheter mellom mennesker og hund når det gjelder denne lidelsen, men det er også ulikheter. Ekstracellulærmatriks hos normale mitralklaffer hos menneske og hund er lik (15). I årevis trodde man at sykdomsprosessen var et passivt degenerativt fenomen (16). Patogenesen ved myxomatøs mitralklaffdegenerasjon er uklar, men hos begge artene, er det endringer i proteoglykaner som er den største forandringen, selv om det også finnes spesifikke endringer i kollagendistribusjonen. Det valvulære ekspresjonsmønsteret av matrixmetalloproteinaser (MMPs) og deres inhibitorer (TIMPs) er delvis forskjellig hos mennesker og hunder (15). Metalloproteinaser er enzymer som bryter ned kollagen, og når balansen mellom MMPs og TIMPs er i favør av MMPs, vil kryssbindingene i kollagen ødelegges sånn at den hypertrofierte venstre ventrikkelen begynner å dilatere (17). Ekspresjonsmønsteret er likt i normale mitralklaffer, men ganske forskjellig ved degenerative prosesser. Hos hunder, er det ekspresjon av TIMPs som er hovedfunnet, mens det karakteristiske hos mennesker er økt ekspresjon av MMPs. Disse forskjellene reflekterer trolig ulik patologisk reaksjonsvei mellom mennesker og hunder (15).

Endotelcellene på klaffene og de interstitielle cellene blir fenotypisk forandret hos både mennesker og hunder ved denne lidelsen, og flere markører og proteiner viste seg å oppreguleres. Inflammasjon er en lite sannsynlig årsak til klaffedegenerasjon hos mennesker og hunder. Det er heller tegn som tyder på at "transforming growth factor β 1 (TGF β 1) og serotonin-signalerer kan mediere klaffedegenerasjon hos mennesker og hunder (15).

Som sagt er patogenesen ved myxomatøs valvulær degenerasjon uklar. I humane klaffer kan unormaliteter i ekstracellulærmatriks sekundært til arvelige lidelser være årsaken. Endringer i homeostasen til ekstracellulærmatriks, altså økt produksjon og/eller økt degradering av MMPs

har blitt foreslått som årsaken til lidelsen hos både mennesker og hund. Man har funnet transformasjon av celler i rammede klaffer, men om dette er årsaken til, eller resultatet av, degenerasjonen er uklart (15). Den patologiske presentasjonen av myksomatøs mitralklafflidelse varierer mtp klaffetykkelse, grad av klaffeprolaps og tilstedeværelse eller fravær av "flail leaflets" (16). Terje Skjærpe skriver at det nå synes å være et konsensus om å beskrive et segl som "flail" når det tydelig faller bak det andre, selv om det ikke foreligger chordaruptur (18). Nylige molekylærbiologiske studier har bekreftet at de myksomatøse forandringene ved mitralklaffprolaps minner mye om en bruskenotype som reguleres av Lrp5-reseptoren (16).

Kompensatoriske mekanismer

Insuffisiensen forverres i de fleste tilfeller i løpet av måneder og år. Etterhvert som regurgiteringsvolumet øker, settes kompensatoriske mekanismer inn for å opprettholde minuttvolumet og sirkulasjonen. Gjennomsnittstrykket i venstre atrium vil av den grunn forbli relativt lavt med mindre regurgiteringsvolumet plutselig øker (for eksempel ved ruptur av "chordae tendinae") (12). Kompensasjonen utgjøres hovedsakelig av følgende mekanismer:

1. Dilatasjon av hjertekamrene: Den unormale og dilaterte venstre ventrikkelen forårsaker en forskyvning av papillærmuskulaturen, som igjen fører til en fasttjoring av klaffene og en assosiert dilatasjon av annulus, som dermed hindrer at det blir en tett forbindelse i klaffen (19). Dette fører til et økt blodvolum på venstre side av hjertet som etter hvert vil føre til at ventrikkel og atrium øker i diameter. Økningen av ventrikkelvolumet kompenserer for insuffisiensen og bidrar til at minuttvolumet (MV) normaliseres (20).
2. Økt sympatisk tonus: Nedsatt slagvolum vil føre til en senkning av det arterielle blodtrykket. Kroppens respons på dette er å øke den sympatiske tonusen i de perifere arterioler noe som fører til vasokonstriksjon. I tillegg vil kontraktiliteten i myokard øke via aktivering av β_1 -reseptorer, noe som øker hjertefrekvensen (HF). Totalt fører dette til en normalisering av MV og arterielt blodtrykk (20).
3. Aktivering av renin angiotensin aldosteron systemet (RAAS- systemet): Når MV reduseres vil mindre natrium leveres det til juxtaglomerulære apparatet i nyrene. Dette, sammen med kronisk aktivering av det sympatiske nervesystemet, fører til økning i renin frigjøringen, aktivering av renin-angiotensin-aldosteron systemet, og omdannelse av angiotensinogen til angiotensin I. Angiotensin I omdannes deretter til angiotensin II ved hjelp av angiotensin-converting-enzym (ACE). Angiotensin II fører til retensjon av

natrium og vann på grunn av påvirkning av nyretubuli, samt sekundært via aldosteronfrigjøring. Angiotensin II vil også gi vasokonstriksjon, myokard hypertrofi, økt tørste, frigjøring av noradrenalin, konstriksjon av efferente nyrearterioler og økt frigjøring av antidiuretisk hormon (ADH). Sluttresultatet blir dermed økt blodvolum og økt MV. Etterhvert vil aktiveringen av RAAS kombinert med hjertesvikt føre til lungeødem (20).

4. Dersom sympatisk aktivitet forblir kronisk forhøyet vil det etter hvert oppstå skader i myokard (20). Ventrikulær remodellering er strukturelle forandringer i venstre ventrikel som respons på kroniske endringer som ved mitralinsuffisiens skyldes volum-overbelastning. Økt ventrikelvolum og mitralinsuffisiens er trolig linket sammen i en ond sirkel hvor insuffisiens fører til dilatasjon av ventrikkelen som deretter endrer formen til ventrikkelen (remodellering) som igjen fremmer progresjon av insuffisiensen (17). Remodellering av hjertet er både er adaptiv og en maladaptiv prosess, og inkluderer strukturelle, funksjonelle, cellulære og molekylære forandringer både hos hjertets myocytter og den interstitielle kollagenmatriksen (21).

Kliniske symptomer hos hund

De kompensatoriske mekanismene gjør at mange hunder forblir asymptomatiske i lang tid, og noen utvikler aldri kliniske symptomer. Men hos mange hunder vil kapasiteten til de kompensatoriske mekanismene etter hvert overskrides, og kliniske symptomer utvikles (12).

Hoste og nedsatt utholdenhet

Gradvis økning i det hydrostatiske trykket i atrium, lungevener og kapillærer fører til en kompensatorisk økning av transport av lymfe vekk fra lungene. Lungeødem oppstår når kapasiteten til det lymfatiske systemet i lungene overskrides. Det første eier merker er ofte nedsatt utholdenhet, tachypnea eller hoste. Dette forekommer gjerne om kvelden, morgenen og i forbindelse med fysisk anstrengelse. Respirasjonshastigheten ved hvile kan også øke, og hoste kan oppstå også utenom aktivitet. Dersom lungeødemet er alvorlig, kan det observeres generelle pusteproblemer (12).

Synkope

Perioder med forbigående svakhet eller kollaps (synkope) kan forekomme. Årsaken kan være arrytmier, skade på ariet, akutt vasodilatasjon eller være sekundært til alvorlig hosting. Selv

om kollapsen er et resultat av hundens hjertesykdom er det ikke et spesifikt symptom på hjertesvikt. Det skyldes altså ikke det reduserte minuttvolumet (12).

Vekttap

Et annet uspesifikt symptom på hjertesvikt er vekttap (12).

Akutt død

Noen hunder med alvorlig endokardiose kan dø plutselig. Ruptur av venstre atrium med påfølgende akutt perikardial tamponade er den vanligste dødsårsaken. En annen årsak kan være akutt ruptur av en "chordae tendinae" (12).

Tegn på høyresidig hjertesvikt

Noen hunder kan ha samtidig trikuspidalinsuffisiens og dermed symptomer på høyresidig hjertesvikt. Symptomene kan også oppstå på grunn av økt hydrostatisk trykk i lungene som følge av den venstresidige KHS. Typiske symptomer på høyresidig hjertesvikt er ascites, respirasjonsproblemer på grunn av væske i pleurahulen, og eventuelt ødem i perifert vev. Gastrointestinale symptomer kan i noen tilfeller observeres dersom det har oppstått stuvning i andre indre organer (12).

Symptomer hos mennesker

Det kliniske spekteret på humanmedisin hos pasienter med degenerativ klaffelidelse er vidt. To distinkte kliniske grupper er fremtredende. Den ene er unge kvinner med et midsystolisk klikk og mild ekkokardiografisk prolaps, og de har ofte mange plager. Den andre gruppen består av middelaldrende menn med fortykkede klaffer, et mer alvorlig prolaps og mitralinsuffisiens. De fleste pasientene med mitralklaffprolaps og ingen eller mild mitralinsuffisiens er asymptomatiske. Mange pasienter har symptomer som ikke direkte synes relatert til hjertets patofysiologi, f.eks angst, fatigue, palpitasjoner, og ortostatisk hypotensjon (22).

Diagnostikk

Mitralinsuffisiens hos hund diagnostiseres vanligvis ved hjelp av anamnese, signalement, klinisk undersøkelse og røntgen av thorax. Elektrokardiografi og doppler ekkokardiografi kan brukes til videre diagnostikk (23). Hos mennesker er det mer bruk av avansert diagnostikk,

selv om auskultasjon og klinisk undersøkelse fortsatt er basis. Ekkokardiografi er nødvendig for å få den formelle diagnosen, mens transøsofageal ekkokardiografi og farge-Doppler er gode hjelpemidler i planlegging av kirurgisk eller perkutan intervensjon (24).

Anamnese og kliniske symptomer

Hunder med mitralinsuffisiens kan deles inn i to kategorier basert på symptomer:

1. Den vanligste kategorien utgjøres av asymptomatiske hunder med mild til moderat sykdom. Hjerterbilyden oppdages derfor ofte som et bifunn ved rutinemessig klinisk undersøkelse. På dette stadiet bør eieren informeres om at det er flere mulige sykdomsforløp. Selv om enkelte hunder aldri utvikler hjertesvikt, kan andre bli akutt syke. Det vanligste er likevel at sykdommen utvikler seg langsomt og progressivt over flere år fram til hjertesvikt. Det bør derfor tas røntgen allerede på dette tidspunktet for å fastslå sykdomsstadiet og etablere en basislinje for pasienten (23).
2. Denne kategorien utgjøres av symptomatiske hunder som har utviklet hjertesvikt sekundært til mitralinsuffisiens. Disse hundene kommer ofte inn til veterinæren på grunn av respirasjonssymptomer som hoste, takypne og dyspne som følge av lungeødem. Hos flertallet kommer symptomene langsomt. Unntakene utgjøres som regel av hunder som klarer å skjule symptomene fram til hjertesvikten blir moderat til markert. En liten andel skyldes uoppmerksomme eiere. Hos noen hunder skjer det en faktisk brå utvikling. Dette skyldes enten akutt ruptur av en chorda tendineae eller akutt utvikling av en arrytmi (23).

Hoste er et vanlig og viktig symptom ved hjertesvikt. Det må likevel understrekes at hoste kombinert med en bilyd ikke nødvendigvis tilsier at hunden har utviklet hjertesvikt (23). Hoste kan blant annet skyldes en samtidig respirasjonssykdom, eller en kompresjon av hovedbronki på grunn av et forstørret venstre atrium (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse). For å sette diagnosen hjertesvikt må man først ta thoraxrøntgen og eventuelt ultralyd av hjertet (23).

Hjerteaskultasjon

Lukking av hjerteklaffene danner normalt karakteristiske lyder. Første hjertelyd dannes ved lukking av AV-klaffene, og kan beskrives som “lub”, mens andre hjertelyd dannes ved lukking av seminlunarklaffene og kan beskrives som “dub” (8). Hunder med mitralinsuffisiens alvorlig nok til å forårsake en klinisk signifikant lekkasje har nesten alltid

hjerterbilyd. Den høres best over vestre apeks, og er vanligvis holosystolisk og blåsende. Lyden skyldes den høye farten til blodet som strømmer fra venstre ventrikkel til venstre atrium og danner turbulens. Hvis bilyden blir høy nok radierer den til andre deler av thorax - oftest mot høyre apeks, dorsalt eller kaudalt. Insuffisiensen begynner så fort trykket blir høyere i venstre ventrikkel enn i venstre atrium. Bilyden fortsetter til etter trykket i ventrikkelen blir lavere enn aortetrykket. Dette gir en bilyd som varer gjennom hele systolen. Bilydens intensitet øker med alvorlighetsgraden av sykdommen. Den første hjertelyden har økt intensitet ettersom mitralklaffene åpner seg mer enn normalt. Dersom hunden stresser eller utsettes for fysisk anstrengelse vil intensiteten på bilyden ofte økes (12). Hos enkelte hunder med mitral endokardiose kan man i tidlige stadier høre et systolisk klikk. Dette kommer mellom første og andre hjertelyd og har høy frekvens. Ved alvorlige tilfeller av mitralinsuffisiens kan man høre en lavfrekvent tredje hjertelyd. Denne oppstår når en massiv mengde blod regurgiteres inn i venstre atrium i systolen og dermed legges til den normale blodmengden. Dette gjør at det kommer en unormalt stor blodmengde inn i ventrikkelen under diastolen slik at kammeret må utvides hurtig til sitt maksimale punkt. Når ventrikkelen når dette punktet oppstår vibrasjon i veggen som gir bilyden (23).

Arrytmier er forholdsvis vanlig hos hunder med atrioventrikulær insuffisiens. Det vanligste er premature slag. Dette må ikke forveksles med respiratorisk sinusarrytmi. Elektrokardiografi kan brukes for å bestemme arrytmieens opprinnelse (23).

Forekomst av unormale lungelyder er varierende. Hos asymptotiske hunder er de vanligvis normale. Hos enkelte hunder med lungeødem kan man for eksempel høre knitrende lyder, men generelt er dette mye vanligere hos hunder med kroniske luftveissykdommer. Økte bronkiovesikulære lyder hos hunder med moderat lungeødem og rask pust skyldes vanligvis bare den økte luftmengden gjennom luftveiene (23).

Pulsen er som regel normal hos hunder med mild til moderat mitralinsuffisiens. I mer markerte tilfeller kan pulsen være ”brisk” hvor intensiteten har en skarp stigning og senkning. Dette ses samtidig med normal til mild økning i pulstrykket (23).

Hjerteauskultasjon hos mennesker

Hjerteauskultasjon gjøres best ved bruk av membranen på stetoskopet med pasienten liggende og stående. Det vanligste funnet er et skarpt, systolisk klikk, etter S1. Klikket er vanligvis, men ikke alltid, etterfulgt av en midt-til-sensystolisk crescendo bilyd som høres best over

apex. Varigheten av bilyden er direkte korrelert med alvorligheten på den mitrale insuffisiensen; desto tidligere og og lengre varighet av bilyden, jo mer alvorlig er insuffisiensen (22).

Røntgen på hund

Ved tidlige sykdomsstadium ses få forandringer på røntgen (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse). Hos hunder med hjertesvikt vil man derimot se et forstørret venstre atrium som gradvis blir større etterhvert som tilstanden forverres. Det eneste unntaket er om svikten skyldes rupturerte chorda tendineae. Det er vanskeligere å vurdere om venstre ventrikkel er forstørret. Dette skyldes at det må tas hensyn til den opprinnelige størrelsen til venstre og høyre ventrikkel, respirasjonsfasen, brystutformingen og hjertets posisjon i thorax (23).

Lungeødem ses per definisjon hos alle hunder der den mitralinsuffisiensen har gitt hjertesvikt. Milde lungeødem kan være vanskelig å diagnostisere. Dette skyldes at hjertesvikt og lungeødem oftest ses hos eldre hunder, der en del allerede har kroniske forandringer i lungeparenkymet. Moderate lungeødem ses derimot tydelig og er oftest lokalisert sentralt og i området rundt hilus. Disse vurderes derfor best på laterale thorax bilder (23). Etterhvert som sykdommen progredierer generaliseres ødemet og det interstitielle mønsteret blir alveolært (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse). Hunder med markert forstørret venstre atrium har også ofte lungeødem. Men i enkelte tilfeller kan hundene ha elastiske og dermed massivt forstørrede atrium som kan ta i mot den økte blodtilstrømmingen uten å føre til trykkøkning og dermed unngå pulmonalt ødem (23). Det forstørrede venstre atrium kan føre til en heving av trachea og en påfølgende deling av hovedbronkiene ettersom den venstre hovedbronkien ligger over venstre atrium (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse).

Elektrokardiografi – EKG

Elektrokardiogrammet kan gi informasjon om eventuelle arrytmier som kan oppstå sekundært til mitralinsuffisiens. Det vanligste er supraventrikulære arrytmier som atrial prematur depolarisering og atrial fibrillering (25), hvis venstre forkammer blir stort nok (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse). Jo større hunderase, desto raskere utvikler de en eventuell atrial fibrillering. EKG kan være normal, eller eventuelt ha en forlenget P bølge som kan tyde på forstørret venstre atrium. Langt eller høyt QRS kompleks er tegn på forstørret venstre ventrikkel (Dr. Simon Swift, personlig meddelelse). Ettersom kammerforstørrelse ikke alltid vises på EKG, foretrekkes ekkokardiografi for nøyaktig bestemmelse (23).

Ekko-doppler undersøkelse av hjertet hos hund

Ultralyd av hjertet kan brukes til å identifisere unormal klaffeanatomi og forstørrelse av hjertet (23). To-dimensjonal ultralyd sikrer en detaljert vurdering av lokaliseringen, bevegelsen, formen og festene av mitralklaffene til deres respektive chordae tendineae og papillærmuskler (25). Med unntak av hunder som har røket chordae tendinae korresponderer størrelsen på venstre atrium med sykdommens alvorlighetsgrad. Størrelsen vurderes best fra en høyresidig parasternal posisjon. Hvis man bruker en kort-akse synsvinkel kan man sammenligne forkammerets størrelse med bredden på aorta. Aortas bredde er relativt konstant, men ettersom det ikke er noen absolutte kriterier for atriets størrelse blir det uansett en subjektiv vurdering (23).

Hos hunder med kronisk mitralinsuffisiens øker venstre ventrikkels diastoliske størrelse samtidig med størrelsen på atriets og sykdommens alvorlighetsgrad. Som en konsekvens av dette øker "fraction shortening" (FS) etterhvert som sykdommen forverres, og er ofte over 50 % hos små hunder. Dog i de fleste tilfeller utvides det venstre atriet mer enn ventrikkelen. Kombinasjonen av økt kammerstørrelse og normal veggtykkelse er bevis på volum overbelastningshypertrofi (eksentrisk hypertrofi). I motsetning til den høye FS verdien hos små raser har store hunder en FS på 25-40 % når de får hjertesvikt (23).

Mitralinsuffisiens kan bekreftes av farge-doppler. Størrelsen på venstre atrium kan brukes som sammenligningsgrunnlag for å vurdere blodstrømmens effekt, men dette er kun semikvantitativt. En liten jetstrøm utelukker moderat til alvorlig insuffisiens, men man kan se store jetstrømmer hos hunder som bare har moderat insuffisiens (23). Klinisk normale dyr kan ha små fysiologiske eller klinisk ubetydelige insuffisienser. Disse skiller fra patologiske insuffisienser ved at de okkuperer et mindre område bak klaffen, har lavere hastighet og sjelden varer gjennom hele diastolen eller systolen (25). Hvis man ikke har farge-doppler, kan "spectral doppler" brukes i stedet for å identifisere og vurdere insuffisiensen (23). "Spectral doppler" har enten pulsølger eller kontinuerlige bølger. Gaten til "puls-ølge-doppleren" plasseres på varierende dybder i venstre atrium, og gir informasjon om hvor bredt og dypt insuffisiensen går inn i atriets (25). "Kontinuerlig-ølge-doppler" måler hastigheten på jetstrømmen. Ved mitralinsuffisiens er denne vanligvis på 5-6 m/s. Systemisk hypertensjon øker hastigheten og dette bør derfor mistenkes når hastigheten overstiger 6 m/s (23).

Ekko-doppler-undersøkelse av hjertet hos mennesker

Ekkokardiografi er den primære diagnostiske modaliteten hos pasienter med degenerativ mitralklafflidelse, og bekrefter diagnosen mitralklaffprolaps hvis det er mer enn 2 mm systolisk posterior forflytning av en eller begge klaffene inn i venstre atrium når man bruker parasternal langakse-vindu. Ekkokardiografi kan bestemme mekanismen og alvorligheten på mitralinsuffisiens og man kan vurdere de andre klaffene samt vurdere og evaluere funksjonen til venstre ventrikkel og dens dimensjoner. Pasienter med mitralklaffprolaps uten fortykkelse av klaffene har en bedre prognose (22).

Farge-doppler visualiserer opprinnelsen, retningen og alvorligheten av insuffisiensstrømmen. Retningen på strømmen er vanligvis motsatt av den klaffen som er involvert. Hvis det hovedsakelig er den posteriore delen som er involvert, er strømmen rettet forover, og strømmen er rettet bakoverrettet hvis prolapsen er anteriort. Hvis det er et balansert prolaps som rammer begge klaffene, er strømmen sentral (22).

Det er essensielt med en vurdering av alvorligheten av insuffisiensen, fordi grad av insuffisiens er den viktigste determinanten for utfall, uavhengig av underliggende årsak og mekanisme. Denne vurderingen burde bygge på en integrert tilnærming som baserer seg på en kombinasjon av semi-kvantitative og kvantitative metoder, i tillegg til den underliggende årsaken til insuffisiensen. Det er nå bred enighet om at vurdering av farge-doppler-jet nå bare burde brukes for å diagnostisere, og ikke kvantifisere insuffisiensen (26, 27). For å kvantifisere alvorligheten på insuffisiensen kan man bruke "vena contracta width" og "flow convergence method". "Vena contracta width" er diameteren på den effektive insuffisiensåpningen (effective regurgitant orifice, ERO) (28). En vena contracta (VC) ≥ 7 mm er assosiert med alvorlig insuffisiens. Hvis VC er under 3 mm kan man utelukke alvorlig insuffisiens, mens VC-verdier mellom 3 og 7 mm faller i en gråsoner og kan medføre behov for ytterligere bekreftelse med en kvantitativ metode (29)

Ejeksjonsfraksjonen (EF) er vanligvis høy, og en EF under 60% anses som unormalt hos pasienter med alvorlig mitralinsuffisiens (22). Hvis EF er under 60% indikerer dette ofte behov for kirurgisk intervensjon. Økt størrelse på venstre ventrikkel på slutten av systolen (LV-ESD) over 40 mm, indikerer også høy risiko og behov for kirurgi (30). Hos mange pasienter vil man også kunne visualisere rupturerte chordae tendinae og "flagrende klaffer"

ved bruk av transthorakal ekkokardiografi. Hvis man ikke får optimale bilder, kan man gjøre transoesofageal ekkokardiografi, men vanligvis er ikke dette nødvendig (22).

Det som kjennetegner myxomatøs klaffelidelse på ekkokardiografi er store klaffer med multiple degenererte segmenter, og fortykkede klaffer med overflødig vev, sekundært til avleiring av mukopolysakkarider. Dette resulterer ofte i mitralklaffprolaps eller ”flagrende klaffer”. Ofte er chordae tendinae forlenget også (29, 30).

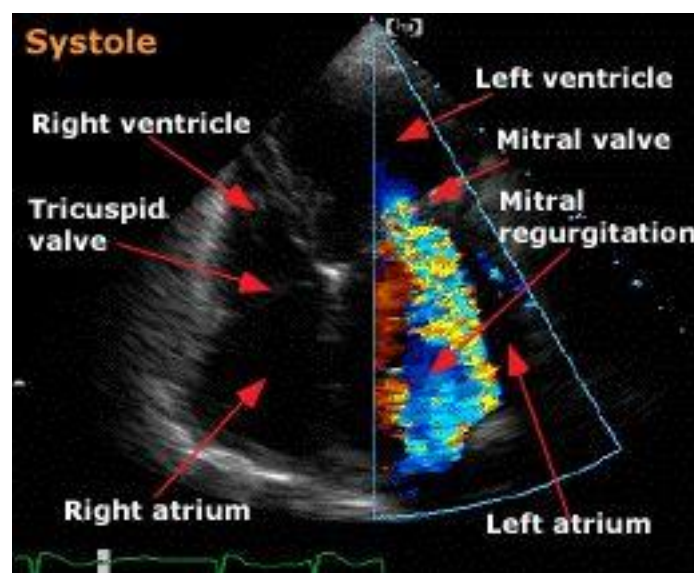
3D-ekkokardiografi hos mennesker

3D-ekkokardiografi kan gi oss tverrsnittsbilder i sanntid som ellers ville vært utilgjengelige.

Med den raske teknologiske utviklingen i de senere årene er det liten tvil om at 3D-ekkokardiografi vil bli en del av den rutinemessige kliniske praksisen for å evaluere pasienter med degenerativ mitralinsuffisiens (29).

CT og koronar angiografi hos mennesker

Hvis man planlegger kirurgisk behandling, så er informasjon om anatomien til de koronare karene essensiell. Hos pasienter med lav risiko for koronar hjertesykdom, så er CT-undersøkelse tilstrekkelig. Hos pasienter med høy risiko for kardiovaskulær sykdom, er koronar angiografi indisert (22).



Figur 2. Dette er et firekammerbilde fra et 2-D ekkokardiogram med farge- doppler som viser alvorlig mitralinsuffisiens med en bred "jet" som når helt baktill i venstre atrium. Venstre atrium og venstre ventrikkel er også forstørret (31)

Konklusjon

Ekkokardiogrammer er nyttige, men ikke kritiske for diagnostikken av mitralinsuffisiens hos hund (23). Vi vil understreke at man som vanlig smådyrpraktiker kan diagnostisere mitralinsuffisiens ved hjelp av relativt enkle hjelpemidler; man kan komme langt med en god klinisk undersøkelse og røntgen på hund. Hos mennesker er det bruk av ekkokardiografi som er den primære diagnostiske modaliteten (22).

Aktuelle medikamenter til bruk ved hjertelidelser

Diuretika

Hos de fleste hunder med hjertelidelser vil lungeødemet primært være en konsekvens av økt blodvolum. Diuretika har til hensikt å redusere blodmengden. Dette vil gi redusert diastolisk intraventrikulært, venøst og kapillært trykk (32). Legemidlene øker utskillelsen av natrium og vann ved å redusere reabsorpsjonen av natrium og klor fra nyrefiltratet. Dette oppnås enten ved å virke direkte på cellene i nefronet, eller indirekte ved å modifisere innholdet i filtratet (33). Diuretika deles inn i loop-diuretika, thiazide diuretika og kaliumsparende diuretika. Ettersom loop-diuretika er det vanligste vil kun dette omtales videre.

Loop-diuretika

Det finnes flere forskjellige virkestoffer innen denne kategorien, men det vanligste er furosemid. Andre eksempler er bumetanide og torsemide. Selv om disse er mer potente, er furosemid likevel førstevalget siden man har liten klinisk erfaring med bruk av andre loop-diuretika innen veterinærmedisin. Furosemid er et medikament som i Norge bare er registrert til humanbruk, men det brukes som førstelinjeterapi ved behandling av hjertesvikt hos hund. Alle loop-diuretika virker ved å hemme reabsorpsjonen av natrium, kalium og klorid i den tykke, ascenderende delen av Henles sløyfe. Dette gjør at heller ikke vannet reabsorberes i nefronet. I tillegg til dette hindrer furosemid reabsorpsjonen av natrium og klorid i distale tubuli. Furosemiddiurese fører også til økt utskillelse av hydrogen, kalsium og magnesium. Furosemid er i tillegg en mild, systemisk vasodilator, og kan dermed redusere det systemiske

venøse trykket. Ettersom furosemid reduserer den vaskulære motstanden i nyrene vil den renale perfusjonen øke med opptil 50% uten å forandre den glomerulære filtrasjonsraten (32).

Farmakokinetikk

Furosemid har høy grad av proteinbinding. Ca 45% skilles ut i gallen og 55% i urinen. Etter intravenøs tilførsel har furosemid en halveringstid på ca 1 time, har effekt etter omtrent 5 minutter og varer vanligvis i 2- 3 timer (32).

Forsiktighetsregler

Siden den diuretiske effekten av furosemid avhenger av nyrenes blodtilførsel, vil pasienter med redusert renal blodforsyning, som for eksempel pasienter med hjertesvikt, trenge høyere dose for å gi samme effekt. Man skal også være forsiktig med å gi furosemid til pasienter med nyresvikt, da dette omtrent dobler serum halveringstiden, og reduserer nyrenes "clearance". En lengre halveringstid vil øke serumkonsentrasjonen dersom det administreres regelmessig noe som vil øke diuresen. Samtidig vil den diuretiske effekten reduseres. Denne interaksjonen gjør at det blir vanskelig å finne en effektiv dose av furosemid. Det er viktig å informere eieren om at høye doser furosemid kan føre til dehydrering hvis pasienten slutter å drikke. Man har også sett milde elektrolyttforstyrrelser. Furosemid kan potensielt være ototoksisk, men det er kun hvis furosemid er det eneste preparatet, og det blir gitt i doser på over 20 mg/kg IV. Ved doseringer mellom 50- 100 mg/ kg er det fare for hørselstap. I tillegg kan furosemid potensere den ototoksiske og nefrotoksiske effekten av andre medikamenter som for eksempel aminoglykosider (32).

Torasemid er et forholdsvis nytt diuretikum som kombinerer effekten av furosemid og spironolakton. Effekten av furosemid forsvinner etter 6 timer, mens torasemid varer i opptil 12 timer. Torasemid er ti ganger mer potent og har høyere biotilgjengelighet (34). Ettersom torasemid ikke er markedsført i Norge, og det er gjort få studier på dette foreløpig, velger vi ikke å omtale dette mer i denne oppgaven.

Kaliumsparende diuretika

Spironolakton er en aldosteron antagonist, og kan brukes i kombinasjon med andre diuretika, hovedsakelig furosemid, for å øke diuresen eller for å nedsette utskillelsen av kalium (32).

Veterinærkatalogen oppgir at spironolakton skal brukes i kombinasjon med furosemid og

ACE-hemmer. For hund er doseringen angitt til 1-2 mg/kg hver 12. time per os. Ved nedsatt nyrefunksjon og diabetes må det utvises forsiktighet (35).

ACE- hemmere

ACE står for "angiotensin converting enzyme", og disse brukes mest hos hund: enalapril, lisinopril, benazepril og ramipril. Generelt har alle ACE- hemmere samme effekt på hemodynamikken, men de har ulik varighet og potensielle bivirkninger. Hovedindikasjonen ved bruk av ACE- hemmere hos hund og katt er behandling av hjertesvikt. Fortekor vet. med virkestoffet benazepril er det eneste preparat som er markedsført i Norge til bruk på hund (35).

Virkningsmekanisme

RAAS spiller en viktig rolle i reguleringen av kardiovaskulær homeostase (32). Renin produseres i det juxtaglomerulære apparatet i nyrene. Cellene som inneholder renin er sensitive for trykkforandringer i arteriolene, og kalles derfor intrarenale baroreseptorer. Renin omdanner plasmaproteinet angiotensinogen til angiotensin I. Dette omdannes videre til angiotensin II i lungene. Det blir også dannet små mengder med angiotensin II i nyrene. Eventuelle blodtrykksfall registreres av baroreseptorene som dermed øker sekresjonen av renin. Dette fører til en stigning i plasmakonsentrasjonen av angiotensin II som fører til konstriksjon av efferente arterioler. Dermed vil det hydrostatiske trykket i de glomerulære kapillærene kun synke litt, hvis det synker i det hele tatt. Men det vil gi en økt motstand i den renale blodstrømmen slik at det blir en redusert renal blodgjennomstrømning (36). ACE-hemmere blokkerer bindingen av angiotensin I ettersom de har samme bindingssted på "angiotensin converting enzyme". De ACE- hemmerne som er tettere bundet til enzymet er som regel mer potente, og har vanligvis lengre effekt. Effektene til ACE- hemmere er et resultat av at det blir en lavere konsentrasjon av sirkulerende angiotensin II. Hos pasienter med hjertesvikt har angiotensin II flere effekter:

- Konstriksjon av kar.
- Stimulering av hjertehypertrofi - noe som bidrar til den feilaktige tilpasningen ved hjertesvikt.
- Frigjøring av aldosteron fra binyrene.
- Opprettholdelse av glomerulær filtrasjon når nyrenes blodstrøm reduseres via konstriksjon av glomerulære efferente arterioler.
- Frigjøring av ADH fra hypofysen.

- Økning av både de sentrale og perifere effektene til det sympatiske nervesystemet.

Den viktigste rollen til ACE-hemmerne er innvirkningen på RAAS. Ved å redusere konsentrasjonen av angiotensin II og hemme effekten av RAAS har ACE-hemmerne en indirekte vasodilaterende effekt. Allerede etter den første dosen ser man arteriell vasodilatasjon, mens det tar litt lengre tid før man ser retensjon av vann og natrium. Sammenlignet med de mer potente vasodilatorene amlodipin og hydralazin har ACE-hemmerne relativt liten effekt. Generelt kan man si at ACE-hemmere kan redusere systemisk vaskulær motstand med 25- 30% mens hydralazin kan redusere den med 50% (32).

Forsiktighetsregler

Blokking av effekten til angiotensin II på perifere arterioler kan føre til en hypotensjon som igjen kan gi cerebral hypoperfusjon. En annen utsatt gruppe er pasienter med hjertesvikt som får diuretika. Dette reduserer blodvolumet, og de er derfor avhengige av angiotensin II for å opprettholde den glomerulære filtrasjonshastigheten. Samtidig administrering av ACE-hemmere fører til en dilatasjon av de efferente arteriolene. Hos enkelte fører denne dilatasjonen til redusert glomerulær filtrasjonsrate og eventuelt en påfølgende azotemi. Prevalensen av klinisk signifikant azotemi (plasma urea over 35 mmol/ L) er lav, men det er likevel noe man bør ha i bakhodet. Man bør derfor informere eieren om de vanligste symptomene på azotemi, som anoreksi og gastrointestinale symptomer. Hos enkelte hunder ses en mild til moderat økning i plasma urea konsentrasjonen (mellom 12 og 21 mmol/ L). Så lenge hunden spiser og drikker normalt kan dette overses, men man må være påpasselig med å måle serum creatinin og ureakonsentrasjon i løpet av den første uka hundene får ACE-hemmere. Hvis en pasient utvikler alvorlig azotemi er det lurt å seponere bruk av ACE-hemmere og forsikre seg om at pasienten ikke er dehydrert (32).

Benazepril

Benazepril er legemidlet i preparatet Fortekor vet (35) og det omdannes i leveren til aktivt benazeprilat. Benazeprilat er omtrent 200 ganger mer potent enn benazepril, men omdanningen er ufullstendig hos hund. Biotilgjengeligheten øker ved gjentatt dosering, og toppkonsentrasjonen i plasma nås 1- 3 timer etter oral dosering. Distribusjonen er rask til alle organer unntatt hjerne og placenta. Halveringstiden er omtrent 3,5 timer, og medikamentet skilles ut i ca like store mengder over gallen og urinen. Det kan være en ekstra sakte terminal halveringstid slik at halveringstiden blir mellom 55 og 60 timer. Denne kombinerte

ekskresjonen gjør at man kan ha en bedre doseringskontroll hos pasienter med en allerede tilstedeværende nyre- insuffisiens (32).

Forsiktighetsregler

Disse er de samme for alle ACE- hemmere (se generell del). Ved langvarig bruk av høye doser er det nyrene som er mest utsatt for toksisitet og skade. De har en direkte nefrotoksisk effekt på det proksimale tubulære epitelet ved doseringer på 30 mg/ kg/ dag. Denne skaden er kun permanent hvis det skjer samtidig med markert hypotensjon. Hos hunder som overlever vil de proksimale tubuli gjennomgå en regenerering. Doser på 90- 200 mg/ kg/ dag er akutt dødelig pga nyresvikt (32).

Enalapril

Kommersielt selges enalapril som maleatsalt. Enalaprilmaleat absorberes bedre enn enalaprilat fra gastrointestinaltrakten. Hos hund nås en toppkonsentrasjon av enalaprilmaleat i løpet av 2 timer, og biotilgjengeligheten er ca. 60%. Enalapril er ikke farmakologisk aktivt før det hydrolyseres til enalaprilat i leveren (32). Enalaprilat har en 200 000 ganger sterkere affinitet til bindingsstedet på ACE enn angiotensin I. Toppkonsentrasjonen av denne aktive formen oppnås etter 3- 4 timer ved oral dosering, og varer i 12- 14 timer. Steady- state nås 4 dager etter administrering. Enalapril og enalaprilat skilles hovedsakelig ut over nyrene. Ca. 85% av den orale dosen skilles ut som enalaprilat (32).

Forsiktighetsregler

Disse er de samme som for de andre langtidsvirkende ACE- hemmerne (32).

Pimobendan

Preparatet som inneholder pimobendan heter Vetmedin vet. Det er markedsført til bruk til hund i Norge (35). Pimobendan er en inodilator. Det vil si at det har både positiv inotrop og vasodilaterende egenskaper. Pimobendan brukes hovedsakelig som behandling ved KHS sekundært til dilatert kardiomyopati eller kronisk valvulær degenerasjon (32).

Virkningsmekanisme

Den positive inotrope effekten oppnås ved økt kalsiumfølsomhet i myokard. Dette skjer via økt interaksjon mellom kalsium og troponin C komplekset. Man får dermed en positiv inotrop effekt som ikke øker oksygenforbruket i myokard. Alt i alt fører pimobendan til forbedret systolisk funksjon ved å bedre kontraksjonen i myokard. FDE III finnes i vaskulære glatte

muskelceller. Hemming av FDE III fører til balansert vasodilatasjon, det vil si en kombinasjon av venøs og arteriell dilatasjon. Resultatet av dette blir redusert "preload" og "afterload", noe som er svært viktig i forbindelse med KHS (32).

Cytokin modulasjon

Endringer i proinflammatoriske cytokinkonsentrasjoner (for eksempel tumor nekrosefaktor- α , interleukin 1 α) har vist seg å påvirke utviklingen av hjertesvikt ved ulike hjertelidelser. Uheldige endringer i disse cytokinkonsentrasjonene er assosiert med økt morbiditet og mortalitet. Pimobendan motvirker flere av disse uheldige endringene (32).

Positiv lusitrop effekt

Positiv lusitrop effekt oppstår via hemming av FDE III i kardiomyocytene. Pimobendan forbedrer gjenopptaket av kalsium til det sarkoplasmatiske retikulum ved å øke den intracellulære konsentrasjonen av cAMP. Dermed går relaksjonen i diastolen raskere (32).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet er ca. 60-63% (35). Full hemodynamisk effekt oppnås en time etter administrasjon på tom mage, og varer i 8-12 timer. Derfor kan Pimobendan gi hurtig kortvarig støtte til hunder med akutt eller dekompensert hjertesvikt selv ved oral administrering (32). Biotilgjengeligheten reduseres vesentlig hvis pimobendan gis samtidig med, eller kort tid etter fôrinntak (22).

Bivirkninger

Generelt er pimobendan godt tolerert hos hunder med KHS (32). Man kan i sjeldne tilfeller se en moderat positiv kronotrop effekt og oppkast. Dette er doseavhengige bivirkninger som kan unngås ved dosereduksjon. I enkelte tilfeller kan det observeres symptomer på nedsatt appetitt, manglende koordinasjon, mild forbigående diaré, lett eksitert atferd eller letargi og forbigående utilpasshet. Disse symptomene ses særlig ved oppstart av behandlingen (35).

Kontraindikasjoner

Pimobendan bør ikke brukes ved hypertrofisk kardiomyopati eller kliniske tilstander der en økning i minuttvolumet ikke er mulig på grunn av funksjonelle eller anatomiske årsaker, for eksempel aortastenose (35).

Interaksjoner

Virkingen av Pimobendan svekkes ved samtidig bruk av verapamil og propranolol (35).

Digitalis glykosider

Digoksin er det eneste av digitalis glykosidene som brukes innen veterinærmedisin og indikasjonen er hovedsakelig behandling av klinisk signifikante supraventrikulære arrytmier som atriefibrillering. Digitalis glykosider øker parasympatisk nerveaktivitet til sinusknuten, atriene og AV-knuten. Dette fører til redusert sinusfrekvens og kan fjerne supraventrikulære premature depolariseringer og noen supraventrikulære takykardier. Hjerteglykosidene har også en direkte effekt som senker ledningen i AV-knuten og forlenger den refraktære perioden i knuten. Digoksin har også en neuroendokrin modulatorisk effekt, positiv ionotrop effekt og en diuretisk effekt. Det er likevel usikkert om digoksin har en klinisk signifikant effekt på morbitet og mortalitet i forbindelse med hjertesvikt. Dette kan skyldes relativt høy forekomst av bivirkninger og et smalt terapeutisk vindu. Digoksin blir ofte brukt i kombinasjon med andre antiarytmiske medikamenter som betablokkere og diltiazem (35).

Aktuelle behandlingsregimer hos hund

Innledning

Målet ved behandling av mitralinsuffisiens er å kontrollere symptomene på KHS, forbedre blodgjennomstrømmingen i hjertet, redusere regurgiteringsvolumet og endre den neurohormonelle aktiveringen som bidrar til utviklingen av sykdommen (12). Ideelt sett ville det beste vært å reparere klaffeforandringene direkte, for eksempel via kirurgi, men dette gjøres sjelden innen veterinærmedisin, kun ved utvalgte behandlingstinstitusjoner. Dermed har man to hovedstrategier ved behandlingen; bruke medikamentell terapi for å hjelpe hjertet og blodsirkulasjonen, i tillegg til å modifisere det vaskulære volumet. Kroppen kompenserer for hjertelidelsen ved å øke blodvolumet og dette har både positive og negative sider. Fordelen er at det fremmer hjertes minuttvolum og dermed bedrer funksjonen til nyrene, fordøyelsessystemet og skjelettmuskulaturen. Ulempen er at økt blodvolum kan føre til lungeødem med påfølgende respirasjonsproblemer. Ved redusert blodvolum unngår man lungeødem, men man får også redusert minuttvolum og blodgjennomstrømning i viktige organer. Derfor er det viktig å finne den gyldne middelvei slik at man oppnår økt minuttvolum og samtidig unngår lungeødem. Regelmessige kontroller for å vurdere effekten og regulere

doseringen av medikamentene, samt gjøre individuelle tilpasninger, er en nødvendig del av behandlingen (37). Hvis riktig behandlingsopplegg gjennomføres kan klinisk kompensasjon opprettholdes i måneder til år, selv ved alvorlig mitralinsuffisiens (12). Behandling av mitralinsuffisiens er stadig gjenstand for diskusjon, og det er blitt gjennomført flere studier for å utprøve aktuelle medikamenter og de beste behandlingsregimene.

Behandling av asymptomatiske

Behandling på det asymptomatiske stadiet er stadig gjenstand for diskusjon, og det er gjort flere studier på hvilket tidspunkt i sykdomsforløpet man burde begynne å behandle mitralinsuffisiens. Spørsmålet er om man burde vente til hunden viser kliniske symptomer, eller om det ville vært fordelaktig å begynne før symptomstart. Det er også en diskusjon om man burde ta hensyn til raseforskjeller. Medikamentell terapi som motvirker den økende mitrale insuffisiensen og remodelleringen av hjertet burde teoretisk sett ha potensiale til å forsinke tidspunktet for utvikling av hjertesvikt. Medikamenter som har blitt foreslått å ha denne ønskede effekten basert på kliniske studier, er direktevirkende arterielle vasodilatorer, for eksempel amlodipin, betablokkere, ACE- hemmere og antifibrotiske stoffer som for eksempel anti- aldosteron- legemidler (38). I Norge er ACE-hemmere og pimobendan de mest omtalte legemidlene, og vi vil derfor konsentrere oss om disse.

I ”SVEP- study” forsøkte man å gi ACE-hemmer på det asymptomatiske stadiet, men det hadde ingen effekt på tiden før hundene fikk hjertesvikt (39). Studien har fått kritikk for at de kun brukte CKCS, ettersom det er delte meninger om denne rasen er representativ for andre små hunderaser. Et litt annet bilde kommer frem i en annen stor internasjonal studie, Vetproof. Her fant de at enalapril hadde en beskjeden effekt på det asymptomatiske stadiet, ved at det til en viss grad utsatte tiden til utvikling av KHS (40).

Det diskuteres også i hvilken grad RAAS er aktivert på det asymptomatiske stadiet. I en studie gjennomført på CKCS fant de at plasma renin aktiviteten var høy hos hundene med mitralinsuffisiens, og at plasma aldosteron konsentrasjonen var høyere enn gjennomsnittet. De konkluderte med at det var en tidlig aktivering av RAAS hos hunder med asymptomatisk eller mild symptomatisk mitralinsuffisiens (41). Dette motstrides i en artikkel skrevet av J. Häggström der de fant at tidlig, ikke- kompensert mitralinsuffisiens ikke var assosiert med økt aktivitet i RAAS. Det blir påpekt at ACE- hemmere gjerne brukes i kombinasjon med diuretika, som er kjent for å stimulere RAAS- aktiviteten, noe som kan påvirke resultatet. De

utelukket likevel ikke muligheten for at bruk av ACE- hemmere kan være nyttig i tidlige stadier (42). Etter vår mening finnes det ikke tilstrekkelig bevis på at RAAS er aktivert på det asymptomatiske stadiet.

I en annen studie gjennomført av J. L. Pouchelon et al. (43) så de på effekten av benazepril hos asymptomatiske, små hunderaser med mitralinsuffisiens. De fant at benazepril økte livskvaliteten hos hunder i ISACH klasse I, da det forlenget den asymptomatiske perioden betraktelig sammenlignet med den ubehandlede gruppen. Denne studien viste også at CKCS ikke fikk noen positiv effekt ved å starte behandlingen på det asymptomatiske stadiet. I artikkelen har de påpekt at dette er en retrospektiv studie, og vil derfor stille svakere enn en tilsvarende prospektiv studie. De nevner også at den positive effekten av benazepril kan påvirkes av at hundene ikke var på samme sykdomsstadium og bare de som var alvorligst affisert fikk benazepril. Man burde også ta hensyn til at dette er en korttidsstudie, med en kort oppfølgingsperiode og usikre dødsårsaker på grunn av mangel på obduksjon. De oppfordrer til å gjøre velkontrollerte, prospektive studier for å kunne bekrefte resultatene av denne undersøkelsen. De understreker at ekstrapolering av data mellom raser ikke bør gjøres (43). På bakgrunn av dette velger vi å legge lite vekt på deres konklusjon om at benazepril har en positiv effekt.

Bruken av pimobendan på asymptomatiske hunder med mitralinsuffisiens anses som kontroversielt. I noen nyere undersøkelser er det vist at det kan være negative effekter ved tidlig bruk av pimobendan (3). I en av studiene så de på bruk av pimobendan og benazepril på det asymptomatiske stadiet. Sammenlignet med benazepril hadde pimobendan flere negative effekter. Ved avsluttet studie hadde den glomerulære filtrasjonsraten blitt betydelig redusert, bilyden hadde økt med gjennomsnittlig to grader og ved histologisk undersøkelse fant man større lesjoner på mitralklaffen. Konklusjonen ble at pimobendan har negative effekter på hjertet på det asymptomatiske stadiet, både funksjonelt og morfologisk, i forhold til benazepril. Mangelen på kontrollgruppe gjør at det er vanskelig å vite om forandringene ville oppstått som en naturlig del av forløpet, eller om det skyldes negativ effekt av pimobendan(44). I ettertid har denne studien fått kraftig kritikk siden pimobendan aldri har vært lansert til bruk på det asymptomatiske stadiet hos hunder.

Ut i fra det vi har gjennomgått av litteratur finner vi ingen overbevisende grunner for å starte behandling av asymptomatiske hunder. Før man tar denne beslutningen må man være sikker

på at man har klassifisert hunden riktig, og ta den inn til regelmessige kontroller. Det er i tillegg svært viktig å informere eier om symptomer på hjertesvikt, slik at de kan kjenne igjen tilstanden på et tidlig tidspunkt. Andre tiltak som kan iverksettes er slanking av overvektige hunder, unngå fôr med høyt saltinnhold, samt begrense treningsmengden (12).

Behandling av mild til moderat KHS

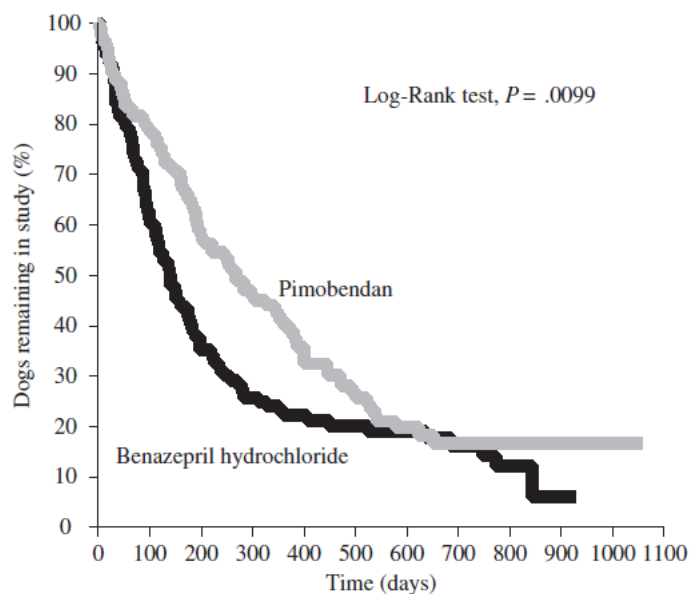
Hunder med respirasjonssymptomer og/eller røntgenforandringer som tyder på lungeødem bør behandles med furosemid. I tilfellene der dette skyldes lungeødem sekundært til hjerteproblemer, er responsen på behandlingen som regel rask. I starten bruker man høye og hyppige doseringer for å få lungeødemet under kontroll, for deretter å trappe ned til laveste effektive dose. Det er ikke anbefalt å bruke furosemid som eneste medikament ved langtidsbehandling av hjertesvikt (12). Det er derfor vanlig å kombinere furosemid med pimobendan og/ eller ACE- hemmere (personlig meddelelse Dr. Lombard og Dr. Swift). Det er generell enighet blant kardiologer om at furosemid er essensielt i behandlingen av KHS, og mange av de store studiene har inkludert furosemid som en del av et behandlingsregime. Det er likevel viktig å være klar over at effekten av furosemid ikke har blitt bekreftet via kontrollerte kliniske studier. Dette skyldes at det ville vært uetisk å gjennomføre forsøk med hjertesviktpasienter uten å gi dem diuretika. I en nylig undersøkelse ble det bevist at pimobendan, i motsetning til furosemid, ikke aktiverer RAAS hos friske hunder. Til forskjell fra andre vasodilatorer som aktiverer RAAS unngår pimobendan dette trolig på grunn av sin positive inotrope effekt som opprettholder den glomerulære filtrasjonsraten. På grunnlag av dette ble det foreslått at man bør kombinere furosemidbehandling med RAAS blokkerende midler som for eksempel ACE-hemmere (45). Man har nå fått flere kliniske bevis som tyder på en positiv effekt ved bruk av pimobendan hos dyr i ISACH-klasse II og III. Det har vist seg å være godt tolerert ved langt fremskredne tilfeller (46), (47).

Det er vanlig å bruke ACE-hemmere ved tidlige symptomer på hjertesvikt. Selv om de ikke er rene vasodilatorer, er deres hemming av RAAS aktiveringen fordelaktig ved langvarig bruk. ACE-hemmere kan bedre livskvaliteten ved å øke treningstoleransen samt redusere hoste og respirasjonsproblemer (12). Det gjøres fortsatt forskning på om bruk av ACE-hemmere øker overlevelsestiden. I ”The BENCH trial” (3) ville man undersøke effekten og toleransen ved langtidsbruk av ACE- hemmeren benazepril hos hunder med hjertesvikt. Her fant man at benazepril var godt tolerert og økte overlevelsestiden drastisk sammenlignet med placebogruppen (3). Studien har fått kritikk for at den inkluderte flere hunder som ikke fikk

furosemid, og som ikke hadde KHS. I tillegg var eksklusjonskriteriene for når hundene skulle ekskluderes undersøkelsen upresise og kritikkverdige, noe som gjør det vanskelig å vurdere overlevelsestiden. Det er også blitt funnet en positiv effekt ved bruk av benazepril som monoterapi i en annen studie (48), og dette støtter dermed noen av resultatene i ”The BENCH Trial”.

Pimobendan har fått mye oppmerksomhet og er vanlig brukt ved behandling av kliniske tilfeller av mitralinsuffisiens i Norge. Ulike studier viser at pimobendan sannsynligvis reduserer morbiditeten hos hunder med KHS sekundært til dilatert kardiomyopati og mitralinsuffisiens (32). Begrunnelsen for å bruke pimobendan ved pulmonal hypertensjon er å få pulmonal vasodilatasjon, nedsatt trykk ved fylling av venstre atrium, perifer vasodilatasjon og økt kontraksjonsevne i høyre og venstre ventrikel. Det er funnet at bruk av pimobendan signifikant reduserer alvorligheten av pulmonal hypertensjon ved mitralinsuffisiens, og kan dermed egne seg godt som førstelinjeterapi (49).

Bruk av pimobendan enten sammen med eller i stedet for ACE- hemmere har vist å bedre både kliniske symptomer og livskvaliteten (47). Nylig er det gjennomført en stor internasjonal studie, ”The Quest study”, hvor de undersøkte effekten av pimobendan og benazepril hos små hunder mellom 5 og 20 kg. De konkluderte med at pimobendan brukt sammen med konvensjonell behandling forlenger overlevelsestiden drastisk sammenlignet med benazepril. I tillegg opprettholder pimobendan behandlingseffekten lenger, samt reduserer sannsynligheten for avlivning av kardiologiske årsaker (50).



Figur 3. Figuren viser at de hundene som ble behandlet med pimobendan hadde en signifikant lengre mediantid (267 dager) sammenlignet med hunder som ble behandlet med benazepril (140 dager). Alle hundene i begge gruppene ble behandlet med annen foreskrevet behandling for hjertesvikt (50).

På bakgrunn av det vi har lest av litteratur synes vi at førstevalget ved symptomer på hjertesvikt og lungeødem bør være en kombinasjon av furosemid og pimobendan.

Pimobendan har en fordel ved at det reduserer ”after load” og øker kontraktiliteten i hjertet, og er ikke avhengig av at RAAS er aktivert. I de tilfellene der man mistenker en aktivering av RAAS, kan det med fordel gis ACE- hemmere. I tillegg anbefales moderat saltrestriksjon i føret. Digoxin terapi er anbefalt ved langvarig behandling av alvorlig mitralinsuffisiens der det er påvist supraventrikulære arrytmier. Treningsrestriksjonene gjelder også for denne gruppen.

Behandling av alvorlig KHS

Hunder i klasse IV NYHA med alvorlig lungeødem og respirasjonsproblemer i hvile er akutt pasienter. Det er helt essensielt med aggressiv terapi kombinert med forsiktig håndtering av pasienten ettersom enhver form for stress kan føre til dødsfall. Oksygentilførsel, burhvile, høy dose furosemid parenteralt, samt vasodilator er indisert. Hydralazin anbefales ved akutt terapi på grunn av sin raske og direkte vasodilaterende effekt på arteriolene. Målet er å øke blodsirkulasjonen og redusere insuffisiensen. Dersom hunden allerede står på en ACE- hemmer må man bruke en lav dose. Digoxin terapi kan påbegynnes eller fortsettes når hunden ikke lenger har akutt dyspne, men bør ikke gis intravenøst med mindre den har livstruende arrytmi. Et alternativ eller et tillegg til digoxin er bruk av β -blokker eller diltiazem for å kontrollere supraventrikulære arrytmier. Som regel har disse hundene tilstrekkelig myokardfunksjon, men i de tilfellene der hjertet har dårlig kontraktilitet kan man bruke potente inotrope medikamenter, som pimobendan (12). Hvis pimobendan gis oralt på tom

mage gir det rask effekt og kan derfor brukes som et akuttpreparat (32). Røntgen og andre diagnostiske hjelpemidler bør utsettes til hunden er stabil. Hos hunder med moderat til alvorlig pleural effusjon er thoracocentese indisert. I tilfeller med ascites bør dette dreneres hvis det hemmer respirasjonen. Når hunden er stabilisert er det viktig å finne riktig dosering som man kan bruke til langtidsbehandling (12).

Behandling av kronisk refraktær KHS

Hunder som får tilbakefall av hjertesvikten må tas inn til ny terapeutisk vurdering. For noen kan det hjelpe å øke furosemiddosen og hvile et par dager, for deretter å gå tilbake til den opprinnelige, eller en noe økt dose. Man kan også øke doseringshyppigheten av ACE-hemmere. Hvis dosen av furosemid og ACE-hemmere allerede er maksimal, kan man legge til en lav dose hydralazin, eller amlodipin. Ved bruk av disse er det viktig med nøye overvåking av blodtrykket. Digoxin kan legges til behandlingsopplegget dersom det ikke allerede brukes (12).

Spirolakton kan brukes som et tillegg til furosemid og ACE-hemmere (35) eller det kan brukes alene (32). Det er nylig blitt godkjent egne veterinærpreparater av spironolakton i Europa (38). Det er viktig med overvåking av andre organsystemer, spesielt nyrene, og elektrolyttbalansen (12).

Medikamentell behandling av mennesker

Rutinebruk av vasodilatorer hos pasienter med mitralinsuffisiens er kontroversielt. Selv om det er enighet om at denne behandlingen er nyttig hos pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon, så er indikasjonen hos asymptomatiske pasienter med normal ventrikkelfunksjon mer uklar (22). I Guidelines til European Society of Cardiology er det ingenting som støtter profylaktisk bruk av vasodilatorer, inkludert ACE-hemmer ved kronisk mitralinsuffisiens og god ventrikkelfunksjon. ACE-hemmere kan vurderes når hjertesvikt har utviklet seg hos pasienter som ikke er egnet for kirurgi, eller der symptomene vedvarer etter kirurgi. Betablokkere og spironolakton (eller eplerenon) bør også vurderes (51).

Diskusjon om dosering

Furosemid

Doseringen i den veterinære felleskatalogen (35) er angitt til 1- 5 mg/ kg hver 8- 24 time per os til hund. Small animal clinical pharmacology (32) anbefaler 1 mg/ kg per os hver tolvte time ved mild hjertesvikt, og opp til 5 mg/ kg ved alvorlig hjertesvikt. Det bør være minst 3 timer mellom hver dosering. Hvis denne dosen ikke holder hunden symptomfri lenger bør man vurdere å ta i bruk enda et diuretikum. Målet er å gi den lavest mulige dosen som holder hunden symptomfri. Hos hunder som er refraktære for furosemid kan man oppnå en positiv effekt ved å administrere en systemisk vasodilator, for eksempel amlodipin eller hydralazin (32).

Akutt hjertesvikt og alvorlig lungeødem krever umiddelbar intensiv intravenøs eller intramuskulær administrering. Intravenøs (IV) administrering foretrekkes, og doseringen er avhengig av hvor alvorlig respirasjonssymptomene og lungeforandringene er. Ved livstruende lungeødem hos hund:

initialdose: 4-6 mg/kg IV

deretter: 2-4 mg/kg IV hver time (eller 1 mg/kg per minutt constant rate infusion (CRI)) til respirasjonsfrekvensen i hvile er redusert med 20 %.

deretter: 2-4 mg/kg IV hver andre time (eller 0,5 mg/kg per minutt CRI) til respirasjonsfrekvensen i hvile er redusert med 50 %

deretter: 2-4 mg/kg IV hver 6.-8. time (avbryt CRI ved dette tidspunktet)

deretter: 2-4 mg/kg per os hver 8.-12. time

Hvis man følger dette behandlingsregimet bør man se tegn til forbedring i form av redusert respirasjonsfrekvens etter administrering av 4-6 doser (eller 4-6 timer med CRI). Ved uteblitt respons bør man vurdere differensialdiagnoser og/eller initiere ytterligere hjertesviktbehandling. Hos pasienter med mindre alvorlig lungeødem skal man bruke samme behandlingsregime, men den laveste doseringen. Eldre pasienter med samtidig azotemi skal bare ha halvparten av den lavest oppgitte doseringen. Small animal internal medicine angir at man i akutte tilfeller (klasse IV NYHA) skal begynne med en dose på 2-4 mg/kg hver 1-4 time parenteralt, samt vasodilator, burhvile og oksygen (12).

Benazepril

Benazepril gis i doser på 0,3 mg/ kg per os hver dag. Ved bruk av benazeprilat er dosen 30 mikrogram/kg IV (32). I følge veterinærkatalogen er det anbefalte minste doseringsnivå 0,25 mg/kg. Dette skal gis en gang daglig per os, med eller uten fôr. Dosen kan dobles hvis det

anses som klinisk nødvendig, men skal fortsatt gis kun én gang daglig. Behandlingstiden er livslang (35).

Enalapril

I Norge er bare benazepril i preparatet Fortekor markedsført til bruk til hunder (35). Det er derfor Fortekor som er førstevalget dersom ACE- hemmere skal brukes siden enalapril ikke har noen vesentlige fortrinn fremfor benazepril.

Pimobendan

Veterinærkatalogen oppgir en dosering på 0,2-0,6 mg/kg fordelt på 2 daglige doser. Dosen skal gis med 12 timers mellomrom ca. 1 time før fôring (35). Small animal clinical pharmacology oppgir dosen 0,25-0,3mg/kg hver 12. time. Effekten og opptaket kan økes i starten ved å gi preparatet på tom mage i noen få dager inntil "steady state" er nådd. Deretter kan det gis sammen med mat (32).

Kirurgisk behandling hos mennesker

I det 21 århundre har den kliniske og patologiske klassifikasjonen av de ulike presentasjonene av mitralklaffprolaps blitt temmelig standard med bruk av ekkokardiografi og Doppler. De vanlige symptomene med dyspne og fatigue assosiert med fysisk undersøkelse og ekko er nå gullstandard for å risikostratifisere sykdomsprosessen slik at klinikeren og kirurgen kan oppnå de beste kliniske resultatene. Men tidspunktet for kirurgisk intervensjon er debattert over hele verden (16). Generelt kan man si at de europeiske retningslinjene for kirurgisk intervensjon har vært mer avventende enn de amerikanske (19, 52).

Indikasjoner

Indikasjon for kirurgi i alvorlig kronisk primær mitralinsuffisiens kan man se i figuren og tabellen under. Kirurgi er indisert hos symptomatiske pasienter med alvorlig mitralinsuffisiens med LVEF (left ventricle ejection fraction) over 30%. Hvis LVEF er under 60% eller LVESD (left ventricle end-systolic diameter) er over eller lik 45 mm, det er atrieflimmer og et systolisk pulmonalt trykk over eller lik 50 mmHg, så er dette risikofaktorer for et dårligere utfall postoperativt uavhengig av pasientens symptomstatus, og dette kan derfor støtte operasjon hos asymptomatiske pasienter (51). Hvis det foreligger kontraindikasjoner for kirurgi vil det ved degenerativ mitralinsuffisiens være indikasjon for tradisjonell sviktbehandling med betablokker og ACE-hemmer og/eller angiotensin II-reseptorblokker hos pasienter som blir symptomatiske (18).

Kirurgiske alternativer

Mitralklaffreparasjon/mitralplastikk heller enn mitralklaff-erstatning er den foretrukne kirurgiske behandlingen ved degenerativ mitralklafflidelse. Hvis årsaken er at et segment av mitralklaffen prolaberer, så kan dette repareres med lav risiko for reoperasjon og mitralinsuffisiens postoperativt. Det er vanskeligere å operere og reparere revmatiske lesjoner, utbredt klaffeprolaps, og mitralinsuffisiens med klaffeforkalkninger. Når reparasjon ikke er mulig, er mitralklaff-erstatning med bevaring av det subvalvulære apparatet det foretrukne (51). Mortalitet ved plastikk er rapportert til rundt 2%, mens ved klaffeskifte uten samtidig aortokoronar bypasskirurgi er dødelighet rapportert til mellom 4,3-7,8% basert på undersøkelser fra European Association of Cardio-Thoracic Surgeons (EACTS), Society of Thoracic Surgeons (STS) og data fra Storbritannia og Tyskland (52).

Årlig ekkokardiografisk undersøkelse etter operasjon er indisert hos alle pasienter etter mitralklaffreparasjon pga degenerativ lidelse (22).

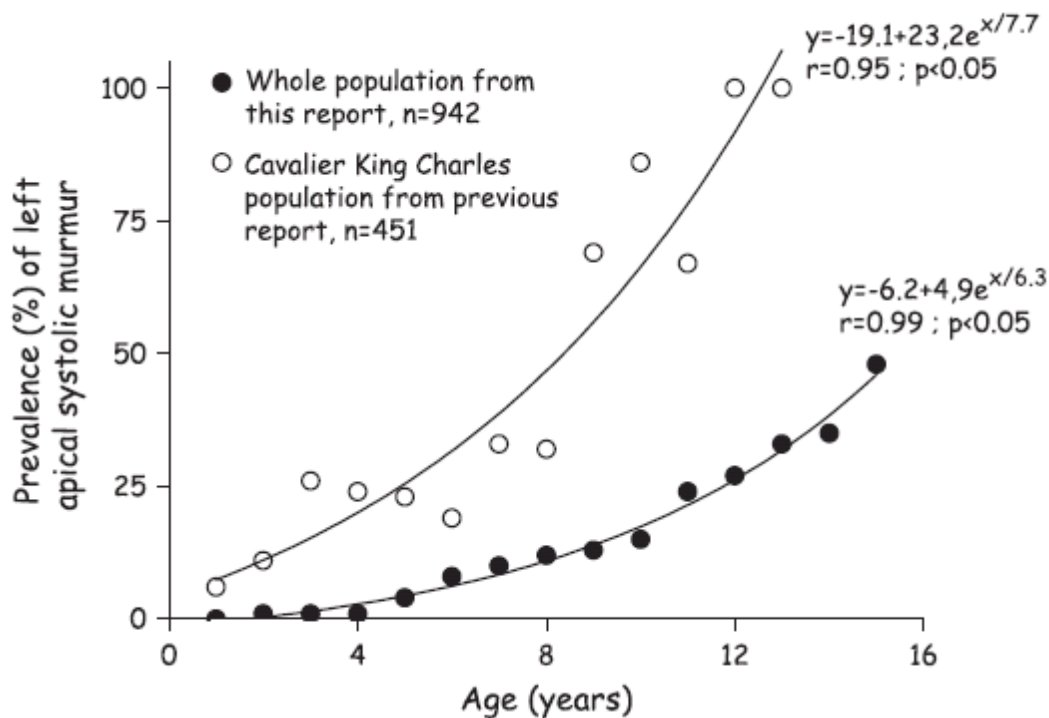
Perkutan mitralreparasjon med MitraClip

Samarbeid mellom kardiolog og kirurg er essensielt for å sikre riktig seleksjon av pasienter, og kirurgi er fortsatt ansett som gullstandard for behandling av mitralinsuffisiens. Ved perkutan behandling kan flere pasienter få et behandlingstilbud som de ikke før har hatt (53). MitraClip er en transkateter-teknologi hvor man fester sammen midtsegmentene til fremre og bakre mitralklaffseil, slik at det blir en dobbel åpning. Insuffisiensen blir redusert ved at man øker koaptasjonen mellom de regurgiterende klaffene (54). Behandling med MitraClip synes effektiv og med lite komplikasjoner hos selekterte pasienter, men prosedyren er relativt tid- og kostnadskreven. I Norge ble MitraClip innført i 2011 på Rikshospitalet og i 2012 på Haukeland (53). Det ble gjort en studie mellom 2008 og 2014 som sammenlignet MitraClip med mitralkirurgi eller reparasjon hos pasienter over 80 år. Konklusjonen var at, til tross for høyere alder, mer symptomer, og mer komorbiditet, så var det signifikant mindre postoperative komplikasjoner ved kateterbehandling. Innføringen av et perkutant behandlingstilbud gjorde at flere eldre pasienter ble behandlet enn før (55).

Diskusjon om rasebetydning

Systoliske bilyder forårsaket av mitralinsuffisiens er spesielt vanlig hos CKCS. De har også en tendens til å utvikle sykdommen ved en yngre alder enn andre raser. I en stor studie fra 1993 fant de bilyd hos 22 % av de undersøkte hundene i USA. Av hundene over fire år var prevalensen 56 %, mens ved 10 års alder hadde alle hundene utviklet bilyd (56). Til forskjell var prevalensen betraktelig lavere hos hundene i Australia (57). Foreløpig vet man ikke hvordan sykdommen nedarves. En mulig forklaring på hvorfor den genetiske disposisjonen er så utbredt innen rasen er at alle CKCS stammer fra kun noen få avlsdyr fra 1920-tallet, og disposisjonen kan stamme fra en eller flere av disse hundene. Man har ikke klart å forbinde sykdommen med en bestemt linje innen rasen (11). Det er trolig en multifaktoriell og polygen nedarving av lidelsen (58). I England har det i senere tid blitt gjort forsøk på å redusere forekomsten ved hjelp av avl, men foreløpig har ikke dette gitt resultater (personlig meddelelse, Dr. Simon Swift). Heller ikke svenske hundeoppdrettere så noen fremgang ved bruk av dyr uten bilyd som seleksjonskriterium. Problemet er at dyrene settes i avl før de når alderen hvor de normalt utvikler bilyd. Det finnes sterke indikasjoner på at foreldrenes sykdomsklassifisering har betydning for sykdom hos avkommet. Hannhunder synes å ha høyere forekomst og sterkere grad av bilyd enn tisper ved fem års alder (58). Et alternativ vil være å avle på hunder hvor foreldrene er over fem år og fortsatt uten bilyd (59).

I The Quest Study viste det seg at hvis man først skulle få mitralinsuffisiens var det en fordel å være CKCS ettersom disse ofte kunne leve lenger med sykdommen. Et viktig punkt er at man ikke kan utelukke at dette også gjelder for andre raser, da de kun hadde nok data til å uttale seg om denne rasen. I 2006 ble det gitt ut en artikkel hvor de hadde studert forekomsten av mitralinsuffisiens hos seks små hunderaser sammenlignet med CKCS. Prevalensen av bilyd hos CKCS var 40,6% sammenlignet med 14,4% hos de øvrige. De fleste hundene i denne undersøkelsen med bilyd var ISACH klasse 1. Blant de seks undersøkte rasene var dachshund og shi tzu mest predisponert (60).

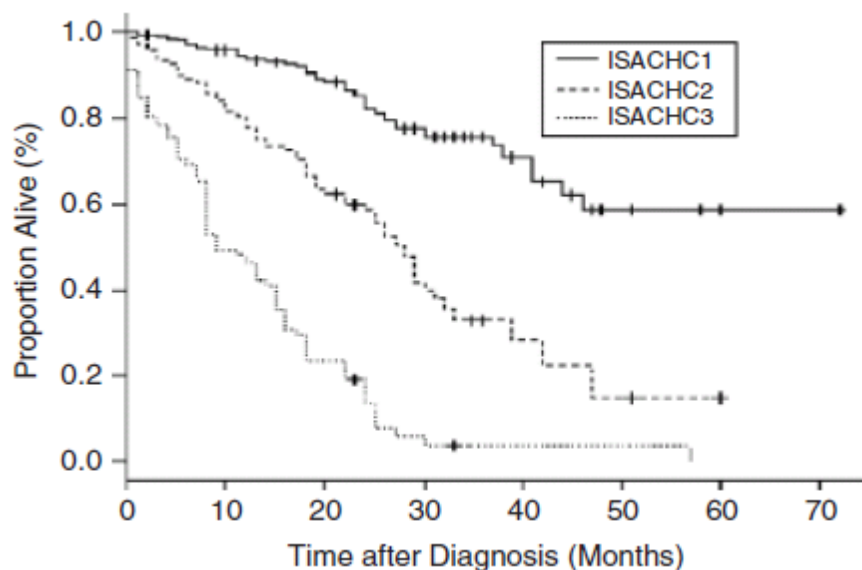


Figur 4. Figuren viser forholdet mellom prevalensen av bilyd og alder på hundene i undersøkelsens populasjon. Den viser også det samme forholdet i en gruppe CKCS (60).

Prognose

Hund

Mild mitralinsuffisiens er en relativt benign lidelse hos hunder. Dette gjelder spesielt de i ISACH klasse 1 HF (61). En undersøkelse viste at gjennomsnittlig tid til utvikling av hjertesvikt hos en gruppe asymptotiske, ubehandlede CKCS var 27,2 (+/- 13,7) måneder (39). Noen av parameterne som har signifikant betydning for gjennomsnittlig overlevelsestid er: alder, synkope, hjertefrekvens >140/min, dyspne, arrytmi, ISACH klassifisering og furosemidbehandling (61). I tilfeller hvor hunder utvikler kardiomegali er tiden til hjertesvikt kortere. Det samme gjelder hos hunder med moderat til høy grad av bilyd. Det er dessuten sett tendens til at hannhunder har raskere sykdomsprogresjon enn tisper (39). Vurdering av overlevelse kan også gjøres på bakgrunn av ISACH inndelingen:



Figur 5. Figuren viser gjennomsnittlig overlevelsestid for hunder i de ulike ISACH- klassene (61).

Mange artikler bruker ISACH klassifiseringen, men klasse 1 kan feilaktig inkludere dyr som er alvorligere affisert enn det de kliniske symptomene tyder på. I en ny studie har de prøvd å finne ut om det er noen målbare parametere andre enn de kliniske man kan bruke for å kunne si noe om antatt prognose og alvorlighetsgrad hos asymptomatiske pasienter. Natriuretiske peptider dannes og frigjøres fra hjertet, og spiller en viktig rolle i reguleringen av blodvolum og blodtrykk. De fører til diurese, natriurese og perifer vasodilatasjon. De motvirker effektene til RAAS og kan endre den vaskulære permeabiliteten og hemme veksten av glatte muskelceller. Den sirkulerende konsentrasjonen av "atrial- natriuretic peptide" og "brain- natriuretic peptide" øker hos pasienter med hjertesvikt (62). Forskerne undersøkte plasma N-terminal pro- B- type natriuretic peptid konsentrasjonen (NT- proBNP konsentrasjonen) hos hunder med asymptomatisk mitralinsuffisiens (ISACH klasse 1a og 1b) (44). Peptid biomarkørene lagres hovedsaklig i kardiomyocytene i ventriklene som respons på strekk av hjerteveggen. NT- proBNP er den inaktive delen til BNP og er en mer stabil biomarkør enn BNP. Den er derfor enklere å måle enn BNP i kliniske sammenhenger (63). Forskerne fant at det var en klar sammenheng mellom konsentrasjonen av NT-proBNP og sykdommens alvorlighetsgrad og prognose (44).

Prognosen hos hunder med symptomer er ganske varierende. Med riktig behandling og oppfølging kan noen hunder leve mer enn fire år etter de første symptomene på hjertesvikt.

Andre kan dø akutt for eksempel etter en episode med alvorlig lungeødem (12). Det er viktig å identifisere hundene som har høy risiko for komplikasjoner, slik at disse kan overvåkes og få tidsnok igangsatt behandling. Samtidig er det vesentlig å plukke ut lav-risiko pasientene, slik at man kan unngå unødig bekymring hos eierne (61).

Mennesker

På humansiden vil de fleste pasientene med mitralklaffprolaps og ingen eller mild mitralinsuffisiens ha en god prognose, men det er en rekke komplikasjoner som har blitt assosiert med denne lidelsen, bla arrytmier, plutselig død, cerebrovaskulære hendelser og mitral regurgiterig. Arrytmier er vanlig hos pasienter med mitralklaffprolaps, men det er uklart i hvilken grad prolapsen er årsaken til disse rytmeforstyrrelsene. Når det gjelder plutselig død, var det økt forekomst i de funksjonelle gruppene klasse III og IV(22). Det har blitt rapportert om tilfeller av slag sekundært til embolier hos mennesker med myksomatøs mitralklaff lidelse (MMVD), men dette har ikke blitt rapportert hos hunder med denne lidelsen (15). Økt risiko for cerebrovaskulære hendelser hos mennesker ser ut til å være begrenset til eldre pasienter med fortykkede klaffer og mitralinsuffisiens. Økende alvorlighet av den mitrale insuffisiensen sees hos 10-15% av pasientene, og kan medføre behov for mitralklaffkirurgi hvis symptomer eller venstre ventrikkeldysfunksjon utvikles. Alvorlig mitralinsuffisiens som krever operasjon er vanligere hos menn enn kvinner (64). Andre risikofaktorer som øker sjansen for kirurgi er eldre pasienter, overvekt og hypertensjon (22).

Konklusjon

Mitralinsuffisiens er den vanligste hjertelidelsen hos små hunderaser og er spesielt hyppig hos CKCS. Avgjørelsen om man skal behandle eller ikke avhenger av om hunden har utviklet symptomer. På det asymptomatiske stadiet mener vi det ikke er noe grunnlag for å igangsette behandling. Når hunden viser symptomer bør man behandle med diuretika, pimobendan og/eller ACE-hemmer. I alvorlige tilfeller må man vurdere tilleggsterapi som vasodilatorer og antiarytmika. Tiltak som stressreduksjon, burhvile og oksygentilførsel er også fordelaktig. For mer utfyllende informasjon henviser vi til konklusjonene under de enkelte sykdomsstadiene.

Når det kommer til mennesker så er mitralinsuffisiens den vanligste hjerteklafflidelsen i vesten, og myksomatøs mitralklaffinsuffisiens er den vanligste indikasjonen for kirurgisk

klaffereparasjon. Det mye mer bruk av avanserte diagnostiske hjelpemidler med stor grad av presisjon. Mitralinsuffisiens er en kompleks sykdom som krever ekspertise både ved billeddiagnostikk, evaluering og symptombehandling for å kunne diagnostisere, følge og behandle. Bruk av ekkokardiografi har gjort store fremskritt de siste tiårene, og har gitt en økt forståelse av sykdommen. Sammenlignet med veterinærmedisin finnes det betraktelig mer og flere avanserte behandlingsmetoder og dette baserer seg i all hovedsak på kirurgisk behandling. Ved degenerativ mitralklafflidelse finnes både mitralklaffreparasjon og mitralklaff-erstatning, og den førstnevnte er å foretrekke. Relativt nylig ble er perkutan intervensjon kalt MitraClip innført i Norge, i 2011, og dette har gitt et behandlingstilbud til flere pasienter enn tidligere, og gjør at flere eldre pasienter nå behandles. Samtidig pågår det diskusjoner i fagmiljøet for hva som er riktig tidspunkt å intervenere på.

Referanser

1. Carter HV. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray498.png> San Fransisco: Wikimedia; 2017 [cited 2018 05.01.2018].
2. Blood DC, Studdert VP. Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary. 2nd ed. Saunders, editor. London: Elsevier; 1999.
3. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. 1999;1(1):7-18.
4. Dolgin M AN, Fox AC, Gorlin R, Levin RI, New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. In: Wilkins LWa, editor. 9th ed ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
5. American Heart Association. New York Heart Association (NYHA) Functional Classification Dallas, TX, USA: American Heart Association; 2018 [cited 2018 26.01.2018].

Available from:

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.WmsXZyODocg.

6. John F. Van Vleet VJF. Cardiovascular system. In: Zachary JF, McGavin MD, editors. *Pathologic basis of veterinary disease*. 4th ed. ed. St. Louis: Mosby; 2007. p. 559-612.
7. Arnesen H. Kronotop effekt Oslo: Kunnskapsforlaget; 2017 [cited 2018 05.01.18].
8. Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. The heart. In: Sjaastad ØV, Hove K, Sand O, editors. *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press; 2003. p. 327-36.
9. König HE, Ruberte J, Liebich H-G. Organs of the cardiovascular system (systema cardiovasculare). In: König HE, Liebich H-G, editors. *Veterinary anatomy of domestic mammals : textbook and colour atlas*. Stuttgart: Schattauer; 2004. p. 415-50.
10. Skjærpe T. Klaffefeil:Diagnose og oppfølging på primærlegenivå. In: Forfang K, Istad H, Wiseth R, editors. *Kardiologi : klinisk veileder*. 2. utg. ed. Oslo: Gyldendal akademisk; 2015. p. 252-65.
11. Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, Swenson L. Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *The Veterinary record*. 1992;131(24):549-53.
12. Ware WA. Acquired Valvular and Endocardial Diseases In: Couto CG, Nelson RW, editors. *Small animal internal medicine*. 3rd ed. ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2003. p. 139-50.
13. Jung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
14. Jung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(3):162-72.
15. Aupperle H, Disatian S. Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. 2012;14(1):59-71.
16. Rajamannan NM. Myxomatous mitral valve disease bench to bedside: LDL-density-pressure regulates Lrp5. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2014;12(3):383-92.
17. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9507):356-67.
18. Skjærpe T. Mitralinsuffisiens. *Hjerteforum*. 2007;Vol 20(2):34-41.
19. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(2):252-89.
20. Kahn CM. Cardiovascular system. In: Kahn CM, editor. *The Merck veterinary manual*. 9th ed. ed. Whitehouse Station, N.J: Merck & Co.; 2005. p. 58-100.
21. Cohn JN. *Cardiac remodeling: Basic aspects* Waltham, MA: UpToDate; 2017 [updated Aug 2017; cited 2018 29.01.18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-remodeling-basic-aspects?search=cardiac%20remodeling§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H16&source=machineLearning&selectedTitle=1~112&display_rank=1#H16.
22. Rodriguez L, Gillinov AM. Mitral valve disease. In: Topol EJ, Califf RM, editors. *Textbook of Cardiovascular Medicine: Lippincott Williams & Wilkins*; 2007. p. 346-65.
23. Kittleson MD. Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In: Kittleson MD, Kienle RD, editors. *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis: Mosby; 1998. p. 297-318.
24. Sorin Pislaru ME-S. Definition and diagnosis of mitral valve prolapse Waltham, MA: UpToDate; 2017 [updated dec 2017; cited 2018 29.01.2018]. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mitral-valve-prolapse?search=myxomatous%20mitral%20valve&source=search_result&selectedTitle=1~130&usage_type=default&display_rank=1#H21670309.

25. Boon JA. Acquired Heart Disease. In: Boon JA, editor. Manual of veterinary echocardiography. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 261-7.
26. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2003;16(7):777-802.
27. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2010;11(4):307-32.
28. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. Circulation. 1997;95(3):636-42.
29. Messika-Zeitoun D, Topilsky Y, Enriquez-Sarano M. The role of echocardiography in the management of patients with myxomatous disease. Cardiology clinics. 2013;31(2):217-29.
30. Entrikin DW. Mitral regurgitation. In: Amirsys, editor. Diagnostic imaging Cardiovascular. second ed. Canada2014. p. 32-5.
31. Binder T. MR severe four chamber color Doppler echo Waltham, MA: UpToDate; 2018 [cited 2018 09.01.2018]. Available from: <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?12/30/12778>.
32. Sonya G Gordon, Kittleson MD. Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. In: Maddison JE, Page SW, Church DB, editors. Small animal clinical pharmacology. Second edition. ed: Saunders/Elsevier; 2008. p. 380-457.
33. Rang HP. The kidney. In: Rang HP, editor. Pharmacology. 5th ed. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003. p. 362.
34. Uechi M, Matsuoka M, Kuwajima E, Kaneko T, Yamashita K, Fukushima U, et al. The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. The Journal of veterinary medical science. 2003;65(10):1057-61.
35. B. J. Spironolakton Oslo: Felleskatalogen AS; 2018 [cited 2018 05.01.2018].
36. Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. The kidneys and the urinary tract. In: Sjaastad ØV, Hove K, Sand O, editors. Physiology of domestic animals. Oslo: Scandinavian Veterinary Press; 2003. p. 440-1.
37. Reiss AJ. Cardiovascular disorders. In: Silverstein D, Hopper K, Silverstein DC, editors. Small animal critical care medicine. St. Louis, Mo.: Saunders/Elsevier; 2009. p. 165-70.
38. Haggstrom J, Hoglund K, Borgarelli M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. The Journal of small animal practice. 2009;50 Suppl 1:25-33.
39. Kwart C, Haggstrom J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Jarvinen AK, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. Journal of veterinary internal medicine. 2002;16(1):80-8.
40. Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs

- chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231(7):1061-9.
41. Pedersen HD, Koch J, Poulsen K, Jensen AL, Flagstad A. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *Journal of veterinary internal medicine*. 1995;9(5):328-31.
 42. Haggstrom J, Hansson K, Kwart C, Karlberg BE, Vuolteenaho O, Olsson K. Effects of naturally acquired decompensated mitral valve regurgitation on the renin-angiotensin-aldosterone system and atrial natriuretic peptide concentration in dogs. *American journal of veterinary research*. 1997;58(1):77-82.
 43. Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Carlos Sampedrano C, et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008;22(4):905-14.
 44. Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Saponaro V, Serres F, et al. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *Journal of veterinary internal medicine*. 2007;21(4):742-53.
 45. Sayer MB, Atkins CE, Fujii Y, Adams AK, DeFrancesco TC, Keene BW. Acute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 2009;23(5):1003-6.
 46. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy--a silver bullet? *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2006;42(2):90-3.
 47. Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SG, Swift ST, Lee AJ, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *The Journal of small animal practice*. 2005;46(3):121-30.
 48. Kitagawa H, Wakamiya H, Kitoh K, Kuwahara Y, Ohba Y, Isaji M, et al. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. *The Journal of veterinary medical science*. 1997;59(7):513-20.
 49. Atkinson KJ, Fine DM, Thombs LA, Gorelick JJ, Durham HE. Evaluation of pimobendan and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 2009;23(6):1190-6.
 50. Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, et al. Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008;22(5):1124-35.
 51. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017;52(4):616-64.
 52. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96.
 53. Tuseth EPoV. Perkutan behandling av mitralinsuffisiens med mitraclip ved Haukeland universitetssykehus. *Hjerteforum*. 2013;26(4):21-33.
 54. Ehrin J, Armstrong EF. *Transcatheter mitral valve repair* Waltham, MA: UpToDate; 2017 [cited 2018 30.01.18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transcatheter-mitral-valve->

[repair?search=transcatheter%20mitral%20valve%20repair&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.](#)

55. Buzzatti N, Maisano F, Latib A, Taramasso M, Denti P, La Canna G, et al. Comparison of outcomes of percutaneous MitraClip versus surgical repair or replacement for degenerative mitral regurgitation in octogenarians. *The American journal of cardiology*. 2015;115(4):487-92.
56. Beardow AW, Buchanan JW. Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1993;203(7):1023-9.
57. Malik R, Hunt GB, Allan GS. Prevalence of mitral valve insufficiency in cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary record*. 1992;130(14):302-3.
58. Swenson L, Haggstrom J, Kwart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(12):2009-12.
59. Swift S. The problem of inherited diseases. 5: Valvular disease in Cavalier King Charles spaniels. *The Journal of small animal practice*. 1996;37(10):505-6.
60. Serfass P, Chetboul V, Sampedrano CC, Nicolle A, Benalloul T, Laforge H, et al. Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*. 2006;8(1):11-8.
61. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008;22(1):120-8.
62. Ware WA. Management of congestive heart failure. In: Couto CG, Nelson RW, editors. *Small animal internal medicine*. 3rd ed. ed. St. Louis, Mo: Mosby; 2003. p. 51-72.
63. Schober K. Cardiovascular system - Biochemical markers of cardiovascular disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat : Volume 1*. Volume 1. 6th ed. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 940-8.
64. Joerg Seeburger SE, Bettina Pfannmüller, Jens Garbade, Marcel Vollroth, Martin Misfeld, Michael Borger, Friedrich Wilhelm Mohr. Gender differences in mitral valve surgery. *Thoracic cardiovascular surgery*. 2013(61):42-6.