



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Felin hypertrofisk kardiomyopati - patofysiologi och behandling

Linn Lernfelt

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 14

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Felin hypertrofisk kardiomyopati – patofysiologi och behandling

Feline Hypertrophic Cardiomyopathy – Pathophysiology and Therapy

Linn Lernfelt

Handledare:

Clarence Kwart, SLU, Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator:

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: VM0068

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2010

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010:14
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Hypertrofisk kardiomyopati (HCM), felin, hjärtsvikt, patofysiologi, behandling, arteriell trombembolism (ATE)

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), feline, heart failure, pathophysiology, therapy, arterial thromboembolism (ATE)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Patofysiologi.....	4
Hjärtsvikt.....	4
Renin-angiotensin-aldosteron-systemet	4
Sympatiska nervsystemet	4
Arteriell trombembolism	5
Behandling	5
β -receptor blockerare.....	6
Kalcium-kanal blockerare	6
ACE-hämmare.....	7
Diuretika.....	8
Acetylsalicylsyra	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Hypertrofisk kardiomyopati är den vanligaste hjärtsjukdomen hos katt. Den drabbar framförallt vänster kammare och yttrar sig som en förstoring av densamma. Hypertrofi, oorganiserade myocyter och fibros gör ventrikeln stel och den får svårt att relaxera i diastole. Fyllnaden av hjärtat reduceras och därmed försämras blodcirkulationen. Detta kan resultera i hjärtsvikt och stasbildning med lungödem som följd. Det sympatiska nervsystemet och RAAS kan även aktiveras och således förvärra sjukdomen. Vänster förmak förstoras ofta kompensatoriskt. Även arteriell trombembolism kan uppstå som komplikation till sjukdomen.

Behandlingen som tillämpas går framförallt ut på att förbättra den diastoliska funktionen då det är den som är försämrad. Detta görs genom administrering av β -blockerare eller kalciumkanalblockerare. Vid stasförekomst ges diuretikum vilket tyvärr även aktiverar RAAS varför man då behandlar med ACE-hämmare. Acetylsalicylsyra kan ges profylaktiskt för att förhindra uppkomst av tromber.

Trots att det finns flera behandlingsalternativ till hypertrofisk kardiomyopati så verkar det råda osäkerhet kring effekterna av läkemedlen. Behandlingen går ut på att lindra symptomen och eventuellt bromsa sjukdomsförloppet. Dock är bakgrunden till sjukdomen oklar vilket gör det svårt att angripa problemet på rätt sätt.

SUMMARY

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common myocardial disease in cats. The disease mainly affects the left ventricle through an increase in size. Hypertrophy, myocyte disarray and fibrosis stiffen the ventricle, thereby impairing diastolic relaxation. Cardiac filling is reduced causing decreased blood circulation. This may result in congestive heart failure and pulmonary edema. The condition can be further worsened by activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Compensatory left atrial enlargement as well as arterial thromboembolism often occurs in affected cats.

Current therapy aims mainly at improving diastolic dysfunction by administering β -blocking agents or calcium channel blockers. In case of stasis diuretics are given. This unfortunately activates RAAS necessitating administration of ACE-inhibitors. Acetylsalicylic acid is sometimes given to prevent thrombosis.

Although there are several options for treating HCM, uncertainty exists regarding the efficacy of available drugs. Therapy focuses on alleviating clinical signs and possibly delaying disease progression. However, the etiology of the disease remains uncertain making relevant treatment challenging.

INLEDNING

Hypertrofisk kardiomyopati (som på engelska kallas hypertrophic cardiomyopathy vilket ger förkortningen HCM) är den vanligaste hjärtsjukdomen som uppträder hos katter (MacDonald et al., 2006). Vid sjukdomen ser man en förstoring och förtjockning av myokardiet i den vänstra ventrikeln. Oftast är det en diffus hypertrofi som involverar flera delar av ventrikeln samt en förstoring av papillarmuskulerna (Fox et al., 1995; Kittleson et al., 1999). Förtjockningen av kammarväggen gör att hålrummet i ventrikeln minskar. Hålrummets volym kan i systole vara reducerad ända till noll vilket betyder att ventrikelns väggar möter varandra (Ettinger & Feldman, 2005).

Histologiskt finns det vissa karakteristika vid HCM. Dessa inkluderar myocythypertrofi, oorganiserade myocyter, interstitiell fibros samt i vissa fall mineralisering (Ettinger & Feldman, 2005). Fibrosen och hypertrofin gör myokardiet stelt och därmed kan muskeln inte relaxera ordentligt i diastole vilket i sin tur gör att ventrikeln inte fylls optimalt. Man kan även finna att koronarkärl i myokardieväggen är förträngda och det kan ha betydelse för blodförsörjningen (Rush, 1998). En försämrad blodförsörjning kan i sin tur leda till ischemi och arytmier (Fox, 1991).

Om ventrikeln, enligt ovan, är oeftergivlig och har en reducerad volym så kan den inte ta emot en tillräcklig volym blod från förmaket. Det kan inducera en kompensatorisk förstoring av förmaket vilket man ofta ser hos katter med HCM (Fox et al., 1995). Förstoringen av förmaket kan vara ända upp till två gånger den normala storleken (Lord et al., 1974).

Vissa katter med hypertrofisk kardiomyopati har en obstruktiv form av sjukdomen (HOCM). Det innebär att hypertrofin av myokardiet, främst de förstörade papillarmuskulerna, orsakar en obstruktion av utflödet från ventrikeln i systole. De förstörade papillarmuskulerna kan dra med mitralisklaffen ut i ventrikelns utflöde och det flyttar klaffen ur dess normala position. Klaffen kan då inte förhindra blodflöde tillbaka till förmaket från ventrikeln och en regurgitation uppstår. Fenomenet med klaffarna kallas på engelska systolic anterior motion (SAM) och innebär extra jobb för myokardiet. (Ettinger & Feldman, 2005).

Syftet med min litteraturstudie är att fördjupa mig i patofysiologin samt den farmakologiska behandlingen vid felin HCM. Detta för att se om det finns studier gjorda på katter som visar att den behandling man tillämpar idag är advekat och ger resultat.

MATERIAL OCH METODER

För att söka information använde jag databaserna PubMed, Web of Knowledge och Science Direct. Sökorden var: feline OR felines OR cats OR cat AND HCM OR HOCM, feline OR felines OR cats OR cat AND HCM AND therapy. Det gav ganska många träffar, någonstans mellan 10 och 90 för respektive kombination av sökord och databas. Sedan gick jag vidare med referenser i artiklar som jag hittade vid sökningarna för att hitta ytterligare källor.

LITTERATURÖVERSIKT

Patofysiologi

Hjärtsvikt

Man har funnit att hjärtförändringarna vid HCM resulterar i ett högt tryck i slutet på diastole. Trycket kan hos katter med HCM vara fem gånger så stort som hos normala katter (Lord et al., 1974). Det höga tryck som uppstår jobbar mot trycket i förmaket som verkar för att fylla den vänstra ventrikeln med blod. Då fyllnadsgraden av ventrikeln minskar så kommer även cardiac output (CO) att minska eftersom CO är beroende av hjärtfrekvensen och slagvolymen (Ettinger & Feldman, 2005). Samma författare skriver att när CO reduceras kommer vävnaderna i kroppen inte att genomblödas lika effektivt, det arteriella trycket sjunker och hjärtsvikt kan inträda. Katter med långt gånge HCM verkar ha en reducerad slagvolym vilket kan resultera i hjärtsvikt (Taugner, 2001).

Renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hjärtsvikt kan i sin tur resultera i en aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) då det sker en reninutsöndring från den juxtaglomerulära apparaten (JG-apparaten). Aktiveringen sker när det arteriella blodtrycket reduceras. Om det sker en aktivering av detta system även hos katter med HCM har man undersökt. Med immunohistokemiska metoder observerade man då en ökad utbredning av reninpositiva celler hos katter med sjukdomen (Taugner, 2001).

Det renin som utsöndras vid aktivering omvandlar angiotensinogen, från levern, till angiotensin I som i sin tur blir angiotensin II med hjälp av angiotensin-converting enzyme (ACE). Angiotensin II har flertalet funktioner som verkar för att upprätthålla blodtryck och blodvolym vid t ex blödning och uttorkning, men dessa funktioner kan även potentiellt förvärra tillståndet vid HCM. Angiotensin II är en vasokonstriktor och ökar tonus i den arteriella kärlbädden. Det leder till ökat motstånd för hjärtat då det ska förse kroppen med blod. Även venerna kontraheras under inverkan av angiotensin II och det leder till att mer blod kommer tillbaka till hjärtat. Den reducerade ventrikelvolymen vid HCM innebär att hjärtat svårt kan ackommodera inkommande blodmängd varvid stas uppstår. Ytterligare funktioner hos angiotensin II är att aktivera det sympatiska nervsystemet, stimulera aldosteronfrisättning samt att stimulera tillväxtfaktorer. Förmågan hos angiotensin II att stimulera cellulär hyperplasi, fibroblasthypertrofi, remodelering av hjärtat samt en ökad produktion av kollagen kan potentiellt leda till en progression av HCM. Anmärkningsvärt är även att angiotensin II verkar ha ett samband med myocytnekros (Ettinger & Feldman, 2005).

Sympatiska nervsystemet

Ett ökat sympatikuspåslag vid HCM beror inte bara på en aktivering via angiotensin II. Det kan även bero på en aktivering via baroreceptorer som känner av den minskade perfusionen vid en reducerad CO. Sympatikuspåslag innebär ökad koncentration av adrenerga substanser i blodbanan och därmed ökar hjärtats afterload, frekvens, syreförbrukning och hjärtat kan

dessutom utsätts för remodellering. Det kan leda till att den vänstra ventrikeln förändras och fungerar sämre (Ettinger & Feldman, 2005). Durationen av diastole beror till stor del på hjärtfrekvensen. Ökar hjärtfrekvensen, t ex i och med ett sympatikuspåslag, så blir diastole kortare och ventrikeln har mindre tid för relaxation. Därmed kommer fyllnaden som redan är reducerad vid HCM att bli ännu sämre. Stresspåverkan av något slag, som innebär en aktivering av det sympatiska nervsystemet, kan resultera i att en asymptomatisk katt med HCM plötsligt visar tecken på hjärtsvikt. Det kan bero på att takykardi ytterligare försämrar den diastoliska fyllnaden så att hjärtat inte klarar av att upprätthålla normal cirkulation varvid stas uppkommer, främst i lungorna (Rush, 1998).

Arteriell trombembolism

Arteriell trombembolism (ATE) hos katter är ofta associerat med HCM. I en undersökning har man sett att upp till 48 procent av de obducerade katterna med HCM hade arteriella tromber av något slag (Fox, 1988). Vanligaste lokaliseringen av tromberna är i den distala delen av aorta och det kan uppstå en dubbelsidig (sadeltrombos) eller enkelsidig ocklusion av blodkärl till bakbenen (Fox, 1988). Reducerad blodförsörjning leder till hypoxi i bakbensmuskulaturen vilket ger upphov till smärta, kalla extremiteter, avsaknad av puls samt paralyt (Ettinger & Feldman, 2005).

ATE hos katter med HCM kan uppträda på grund av olika orsaker och vissa studier pekar på att det är en kombination av faktorer som ger upphov till fenomenet (Stokol et al., 2008). Ett förslag är att en förstoring av det vänstra förmaket predisponerar för trombbildning då blodet stasas eller får ett turbulent flöde. Att blodflödet vid HCM kan förändras, i och med hjärtförändringarna som uppstår, liksom sammansättningen av blodet är andra faktorer som kan inducera trombbildning (Fox, 1988; Smith & Tobias, 2004). Man har i en studie undersökt hyperkoagulabilitet (obalans i blodsammansättningen) och kommit fram till att det verkar uppträda hos många katter med kardiomyopati (Stokol et al., 2008). Även protrombotiska vävnads- eller endotelskador i myokardiet kan uppstå vid HCM och en förändrad endokardiell yta skulle kunna orsaka trombbildning (Fox, 1988; Smith & Tobias, 2004).

Behandling

Den farmakologiska behandlingen av katter med HCM varierar beroende på i vilken fas av sjukdomen de är. Katter som inte har några symptom ska ha en viss behandling medan katter med HCM som även lider av hjärtsvikt behöver en annan. Man bör även ta hänsyn till om det föreligger en risk för ATE då behandling med ett trombocyt-aggregationshämmande medel kan vara nödvändig. Förutom dessa grupper av patienter kan man även ha en katt med HCM som redan har drabbats av ATE och då måste man ta detta i beaktande (Rush, 1998).

Målet med behandlingen är, enligt samma författare, framförallt att förbättra den diastoliska funktionen då det är den som är försämrad vid HCM. Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen utnyttjas då det innebär en förlängning av diastole och mer tid för relaxation av ventrikeln.

β-receptor blockerare

Läkemedel som blockerar adrenerga β-receptorer, t ex atenolol, esmolol och propranolol, rekommenderas vid behandling av HCM hos asymptomatiska katter samt katter med symptom på hjärtsvikt (Rush, 1998). Däremot rekommenderar samma författare att man inte använder dessa läkemedel till katter som har HCM i kombination med ATE. Det kan bero på att man har sett att propranolol i vissa fall kan öka aggregationen av trombocyter hos katter (Allen et al., 1985). I denna studie såg man också att propranolol eventuellt verkar negativt på acetylsalicylsyrans trombocytaggregationshämmande effekt.

Blockering av β-receptorer minskar katekolaminer och det sympatiska nervsystemets inflytande på hjärtat (Fox, 1991). Effekterna som talar för ett användande av β-blockerare vid HCM hos katter är att de reducerar hjärtfrekvensen och förlänger diastole vilket förbättrar fyllnaden av kammaren. Myokardiets syrebehov reduceras, kontraktiliteten minskar och arytmier, som kan uppstå vid HCM, motverkas också (Fox, 1991; Rush 1998). Genom att fungera som antagonister på β-receptorer i JG-apparaten kan läkemedlet också minska reninutsöndring och RAAS-aktivering vilket är fördelaktigt (Fox, 1991).

Användning av β-receptor-blockerare vid HCM hos katter är dock inte helt accepterat i litteraturen och man menar att effekterna inte är ordentligt utredda (Fox, 1988; Ettinger & Feldman 2005). I studier som gjorts har man kunnat visa att esmolol kan reducera motståndet som uppstår hos katter med SAM och därför förespråkar man framförallt användande i fall av obstruktiv HCM (Bonagura et al., 1991; Ettinger & Feldman, 2005). En annan studie indikerar dock att katter med HCM som behandlats med atenolol, förutom furosemid, klarar sig sämre än katter behandlade med bara furosemid, furosemid i kombination med en kalcium-kanal-blockerare eller furosemid i kombination med en ACE-hämmare. Dock reserverar man sig i denna studie då antalet katter som undersöktes var få och studien inte heller är slutförd (Baty, 2004).

Kalcium-kanal blockerare

Vid behandling av katter med kalcium-kanal blockerare används framförallt verapamil och diltiazem. Användningen till katter med HCM inkluderar asymptomatiska katter, katter med symptom på hjärtsvikt samt katter med HCM kombinerat med ATE (Rush 1998).

Verkningsmekanismen bakom dessa läkemedel är blockering av kalciumkanaler vilket resulterar i en lägre hjärtfrekvens och då förbättras fyllnaden i diastole. Även blodförsörjningen till myokardiet förbättras då koronarkärlen dilateras, hjärtats kontraktilitet minskar och myokardiets relaxation förbättras (Fox, 1991). Det finns teorier om att en ökad kalciumnivå intracellulärt i myocyter kan ligga bakom myokardiets nedsatta förmåga att relaxera vid HCM, varför behandling med dylika läkemedel antas gynnsam (Bright & Golden, 1991).

Fördelar med diltiazembehandling hos katter med HCM har undersökts i en studie 1991. Där visade man att katter som, innan behandlingen med diltiazem, hade symptom på hjärtsvikt

blev asymptomatiska då behandlingen sattes in (Bright et al., 1991). Även andningsfrekvensen hos de katterna förbättrades och man observerade en storleksreducering av både vänster ventrikel och förmak. Hos nästan alla katter i studien med lungödem försvann ödemet och efter sex månaders behandling förkortades tiden som krävdes för relaxation av den vänstra ventrikeln. Den grupp av katter som behandlades med diltiazem i studien överlevde i högre utsträckning än de grupper som behandlades med verapamil respektive propranolol.

Att använda en β -blockerare i kombination med en kalcium-kanal blockerare bör man vara restriktiv med då risk för komplikationer som hypotension och hjärtsvikt finns (Rush, 1998).

ACE-hämmare

Katter med HCM som utvecklar hjärtsvikt drabbas ofta av lungödem och behandlas därmed med diuretika vilket leder till en reduktion i blodvolym och blodtryck. Som ett svar på detta aktiveras RAAS ytterligare och det vill man motverka genom att använda ACE-hämmare (Ettinger & Feldman, 2005). Bildningen av angiotensin II och aldosteron kan då hämmas och det kan ha positiva effekter eftersom angiotensin II annars bl a stimulerar fibrosbildning och remodelering av myokardiet.

Enalapril, ramipril och benazepril är exempel på ACE-hämmare vars effektivitet vid behandling av HCM hos katter har studerats. I litteratur från 1998 rekommenderar man användandet till katter som har HCM i kombination med symptom på hjärtsvikt (Rush, 1998). I en studie från 2006 har man utvärderat användandet hos asymptomatiska katter med HCM i hopp om att ACE-hämmare skulle kunna bromsa fortskridandet av hjärtförändringarna (MacDonald et al., 2006). Förhoppningarna inför studien byggde på att man i experiment visat att man genom att blockera verkan av angiotensin II samt aldosteron kunde motverka hypertrofi och myokardiell fibros. Undersökningarna gick ut på att se om ramipril kunde påverka fibrosbildning, vänster ventrikels ökade volym, hjärtats funktion i diastole samt hormonnivåer i blodet hos katter som led av HCM. Resultatet av studien var att inga signifikanta skillnader mellan grupperna som behandlades med placebo respektive ramipril kunde observeras när det gällde kliniska förbättringar. Det stödjer rekommendationen om att ACE-hämmare endast bör ges till katter som utvecklat hjärtsvikt vid HCM. Orsaken till att ingen förbättring observerades diskuteras i studien och möjligen är det så att RAAS inte är aktiverat i så hög grad hos asymptomatiska katter.

En studie har visat en reduktion av vänster ventrikels massa vid behandling av felin HCM med benazepril (Amberger et al., 1999). När man följde katterna i studien tyckte man även att man såg en klinisk förbättring hos de katter som behandlades med benazepril jämfört med de katter som endast fick standardbehandling. I en annan studie jämfördes behandling med enalapril respektive placebo. Kattgruppen som fick enalapril hade en större diastolisk/systolisk volym i vänster ventrikel än placebogrupperna efter en viss tids behandling (Ishikawa, 2006). Eftersom hypertrofin inducerades experimentellt i detta fall så kan man tolka resultatet som en minskad remodelering av ventrikeln vid ACE-behandling. Ytterligare

en studie där enalaprilbehandling utvärderades visade på förbättringar av katternas tillstånd (Rush et al., 1998). I studien noterades bland annat reduktion av vänstersidig förmaksstorlek samt minskad ventrikeltjocklek. Dessutom upphörde symptom på hjärtsvikt hos behandlingsgruppen.

Det finns vissa frågetecken kring behandling med ACE-hämmare. Framförallt när det gäller de katter som har HOCM. Tveksamheterna grundar sig på teorier om att ACE-hämmare orsakar ett reducerat perifert motstånd (arteriell vasodilation) som ökar hjärtats kontraktilitet och därmed förvärrar obstruktionen då hjärtats väggar rör sig mer (Rush, 1998; MacDonald et al., 2006). Några undersökningar på området har genomförts och de tyder på att katter tolererar ACE-hämmare bra och att man kan se vissa positiva effekter av läkemedlet vid behandling vid hjärtsvikt (Rush et al., 1998; Ishikawa, 2006). Man har inte heller sett någon förvärring av obstruktionen hos katter med smalt utflöde från den vänstra ventikeln (Rush et al., 1998).

Diuretika

I de fall katter med HCM lider av hjärtsvikt rekommenderas behandling med diuretikum för att minska blodvolymen, preload och därmed ödembildning främst i lungorna (Rush 1998; Fox, 1991). Lungödem uppstår, i samband med HCM, när det vänstra förmaket inte förmår att kompensera längre för den ökande volymen blod det måste rymma. Stasbildning sker och trycket blir följaktligen så stort att vätska träder ut ur kapillärerna i lungorna (Fox, 1988; Fox 1991).

Furosemid är ett loopdiuretikum som blockerar co-transportörer för $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ i den ascenderande delen av Henles slynga (Ettinger & Feldman, 2005). Resultatet blir att ett ökat antal joner kvarhålls i nefronets lumen vilket ökar det osmotiska trycket och därmed ökar diuresen. Då man väl beslutat att behandling med diuretikum är nödvändig så måste behandlingen ofta fortsätta resten av kattens liv (Ettinger & Feldman, 2005).

Vid en jämförelse av behandlingseffekten med furosemid och ett annat loop-diuretikum (torasemid) visade man att båda dessa diuretika ökade urinvolymen hos katter en timme efter administrering (Uechi et al., 2003). Dessutom kom man fram till att effekten av torasemid varade längre vilket kan vara fördelaktigt då antalet gånger man behöver ge detta per dygn kan reduceras. Torasemid visade sig även vara tio gånger mer potent än furosemid och slutsatsen som drogs i jämförelsestudien var att torasemid är användbart vid behandling av hjärtsvikt hos hund och katt.

Acetylsalicylsyra

Då katter med HCM har en relativt stor kompensatorisk förstoring av det vänstra förmaket så rekommenderas profylaktisk behandling med acetylsalicylsyra, såvida katterna inte reagerar negativt på behandlingen genom t ex kräkningar (Rush 1998). Acetylsalicylsyrabehandlingen bör ges för att förhindra uppkomst av tromber vilket kan resultera i ATE.

Acetylsalicylsyra är ett trombocyttaggregationshämmande medel som fungerar genom att hämma ett enzymatiskt steg i syntesen av thromboxan A₂. Trombocyter, vilka saknar cellkärna, kan inte nybilda detta enzym och därmed är hämningen irreversibel (Rush, 1998). Thromboxan A₂ har en viktig funktion i kommunikationen mellan trombocyter och stimulerar, via reglering av adenosindifosfat (ADP), deras aggregation.

Redan 1985 undersöktes effekten av acetylsalicylsyra och trombocyttaggregation (Greene, 1985). Studien visade att acetylsalicylsyra vid en viss dosering kunde hämma trombocyttaggregation hos katter. Doseringsrekommendationen som gavs i studien var 25 mg/kg två gånger i veckan för att trombocyterna skulle hämmas konsekvent. Denna doseringsstrategi tillämpar man ofta kliniskt idag.

Därutöver har undersökningar gällande kombinationsbehandlingar med acetylsalicylsyra gjorts där effekten av behandling med enbart acetylsalicylsyra, acetylsalicylsyra i kombination med propranolol samt acetylsalicylsyra i kombination med diltiazem undersökts (Allen et al., 1985; Behrend et al., 1996). Även dessa studier visade att acetylsalicylsyra kan minska trombocyttaggregation. Däremot gav behandling med varken propranolol eller diltiazem någon hämning av trombocyttaggregationen. Vid kombinationsbehandling med diltiazem sågs ingen potentiering av acetylsalicylsyrans effekt men inte heller någon negativ påverkan kunde observeras (Behrend et al., 1996). Propranolol å andra sidan visade sig till och med försämra effekten av acetylsalicylsyra vid kombinationsbehandling vilket kan ha att göra med en hög proteinbindningsgrad hos de båda läkemedlen. (Allen et al., 1985). I en annan studie menade man dock att endast propranolol inte hade någon inverkan alls på trombocyttaggregationen (Greene, 1985).

Det är få studier gjorda som visar att det finns en positiv effekt med acetylsalicylsyrabehandling av katter med risk för ATE. I en studie som involverade 24 fall observerade man resultat som tyder på att acetylsalicylsyra eventuellt kan förlänga livslängden hos katter i riskzonen. Man jämförde i studien retrospektivt acetylsalicylsyrabehandling och warfarinbehandling med avseende på återuppkomst av tromber och fann fördelar med acetylsalicylsyrabehandling (Smith et al., 2003). Ingen skillnad i livslängd observerades vid administrering av hög (≥ 40 mg/katt varannan dag) respektive låg (5 mg/katt varannan dag) dos av acetylsalicylsyra. Det indikerar att en låg dos kan vara tillräcklig för att få en eventuell positiv effekt av behandlingen.

DISKUSSION

Det var ganska svårt att hitta tillförlitliga studier gjorda på katter som visade på en betydande positiv effekt av konventionell HCM-behandling. Det är vanligt att man vid behandling helt enkelt extrapolerar resultat från studier gjorda på människa och hund utan att ta reda på om läkemedlen verkligen fungerar på katt. Ofta är det fråga om empirisk behandling, alltså behandling som bygger på erfarenhet. De flesta studier som gjorts innefattar få katter då det kan vara svårt att få ihop ett stort patientunderlag. I vissa studier har dessutom flera fall försvunnit under studiens gång vilket innebär svårigheter att dra korrekta konklusioner.

Acetylsalicylsyra som profylax vid HCM är ett intressant område. Det finns inte så många studier som visar att läkemedlet verkligen har effekt, när det gäller ATE, utan de flesta studier som gjorts visar endast att acetylsalicylsyra kan hämma trombocyttaggregation hos friska katter. Jag tycker det vore väldigt intressant med mer forskning om ATE som ju ofta har en dödlig utgång. Mer kunskap om vad exakt det är som orsakar trombbildning behövs så att man kan ge korrekt behandling och hindra förloppet. Önskvärt vore att göra ytterligare studier på effekten av acetylsalicylsyra hos katter som drabbats av ATE för att se om det räcker med en lägre dos än den man idag tillämpar för att förhindra trombbildning. En lägre dos acetylsalicylsyra skulle innebära mindre risk för biverkningar vilket vore värdefullt, speciellt då katter är känsliga för läkemedlet. Att propranolol eventuellt kan inverka negativt på acetylsalicylsyrans effekt tycker jag man bör ha i åtanke då man väljer läkemedel för behandling av HCM. Väljer man att behandla med acetylsalicylsyra bör man således kanske undvika kombinationsbehandling med propranolol och istället välja ett läkemedel med lägre proteinbindningsgrad. Detta för att minska risken för eventuella interaktionseffekter som försämrar behandlingsresultatet. Dock skulle fler undersökningar på området behövas för att man ska kunna dra några riktiga slutsatser. Dessutom kvarstår frågetecken kring om acetylsalicylsyra överhuvudtaget har någon positiv effekt vid ATE.

Behandling med β -blockerare är ett komplicerat område då jag fann både studier som talade för och emot dessa läkemedel. Erfarenhetsmässigt så har β -blockerare använts i stor utsträckning eftersom de bl a förlänger diastole genom att sänka hjärtfrekvensen. Huruvida de avsevärt kan förbättra kattarnas tillstånd eller ej är för mig oklart efter att jag tagit del av studierna jag hittade på området.

Trots att man i en studie fann många fördelar med läkemedlet diltiazem så har det visat sig att dessa positiva effekter uteblivit när man använt läkemedlet kliniskt (Kvart, C., Sveriges lantbruksuniversitet, pers. medd., 2010). Förhoppningarna var höga men tyvärr infriades de inte. Den svårhanterliga administreringen av läkemedlet kan vara en bidragande orsak till bristande effekt. Läkemedlet finns endast som humanpreparat och behöver delas upp i mindre doser vid behandling av katter vilket kan vara svårt.

Efter att ha utvärderat de studier jag har hittat så tycker jag att det vore önskvärt med fler studier och ett större patientunderlag för att man ska kunna utvärdera behandlingen. Idag verkar det vara mycket fokus på att lösa gåtan om vad som egentligen ligger bakom sjukdomen vilket jag tycker är bra då det kan vara avgörande för en adekvat behandling. Man har kommit fram till att HCM kan ha en genetisk bakgrund (Meurs et al., 2005) och i sådana fall skulle man eventuellt kunna ta fram en avelsstrategi för att förebygga sjukdomen. Profylaktiskt avelsarbete skulle underlättas enormt av smidiga och tillförlitliga gentester så att man enkelt och med säkerhet kan skilja ut de katter man inte bör avla på. Ett alternativ till farmakologisk behandling vore alltså att på detta sätt minska sjukdomsförekomsten. Dock finns det osäkerheter kring om det enbart är genetiska orsaker som ligger bakom utvecklandet av HCM. Dessutom kan det än så länge vara svårt med gentester då man inte har vet hur många olika mutationer som kan ge upphov till sjukdomen. Därför tycker jag att det behövs

mer forskning med fokus på att reda ut etiologin samt vilka faktorer som påverkar progression av sjukdomen.

Jag tror att man för att komma åt grundproblemet måste bromsa sjukdomsutvecklingen redan i ett tidigt skede. Alltså stoppa hjärtmuskelhypertrofin innan katterna utvecklar hjärtsvikt och RAAS aktiveras. Tyvärr så verkar det inte som att man ännu har funnit några läkemedel som har denna effekt. Förhoppningen att ACE-hämmare kunde förhindra sjukdomsprogression redan innan RAAS-aktivering grusades i en studie. Detta till både läkemedelföretagens och den veterinärmedicinska praktikens förtret. Även här tror jag problemet är att man vet för lite om hur det kommer sig att sjukdomen uppstår och fortskrider. Med mer information om detta skulle man lättare kunna rikta behandlingen och därmed förhoppningsvis få positiva resultat.

Jag uppfattar det som att det är svårt att effektivt behandla HCM och ofta slutar det tyvärr med att katterna antingen avlivas eller avlider. Utifrån det man vet om sjukdomens patofysiologi i dagsläget tycker jag att det i alla fall i teorin finns stöd för de konventionella behandlingsalternativ som finns. Dock saknas övertygande bevis som visar att läkemedlen fungerar i praktiken. Jag skulle vilja se stora studier som visar att katterna t ex överlever i högre utsträckning tack vare behandlingen ifråga. Jag vill ju som blivande veterinär kunna motivera mitt val av läkemedel eftersom läkemedelsbehandling innebär både en kostnad för djurägaren samt en föreställning om att djurets chanser förbättras. Dessutom kan läkemedelsadministrering i sig vara ett stressmoment både för djurägare och det sjuka djuret varför det är viktigt att läkemedlet har en positiv effekt om det ska vara värt att behandla.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Allen, D.G., Johnstone, I.B. & Crane, S. (1985). Effects of Aspirin and Propranolol Alone and in Combination on Hemostatic Determinants in the Healthy Cat. *American Journal of Veterinary Research*, 46:3, 660-663.
- Ambergerl, C.N., Glardonl, O., Glausl, T., Horaus, A., King, J.N., Schmidli, H., Schröterl, L. & Lombard, C.W. (1999). Effects of Benazepril in the Treatment of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. Results of a prospective, open-label, multicenter clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1:1, 19-26.
- Baty, C.J. (2004). Feline hypertrophic cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34:5, 1227-1234.
- Behrend, E.N., Grauer, G.F., Greco, D.S., Rose, B.J. & Thrall, M.A.H. (1996). Comparison of the Effects of Diltiazem and Aspirin on Platelet Aggregation in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32:1, 11-18.
- Bonagura, J.D., Stepien, R.L. & Lehmkuhl, L.B. (1991). Acute Effects of Esmolol on Left Ventricular Outflow Obstruction in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Doppler-Echocardiographic Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine (abstract)*, 15, 123.
- Bright, J.M., Golden, L. Gompf, R.E., Walker, M.A. & Toal, R.L. (1991). Evaluation of the Calcium Channel-Blocking Agents Diltiazem and Verapamil for Treatment of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5:5, 272-282.

- Bright, M.J. & Golden, AL. (1991). Evidence For or Against the Efficacy of Calcium Channel Blockers for Management of Hypertrophic Cardiomyopathy in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21:5, 1023-1034.
- Ettinger, S.J. Feldman, EC. (2005). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 6 uppl. St.Louis. Elsevier Saunders. Vol.2.
- Fox, P.R. (1988). *Canine and Feline Cardiology*. 1 uppl. New York, Edinburgh, London, Melbourne. Churchill Livingstone.
- Fox, P.R. (1991). Evidence For or Against Efficacy of Beta-Blockers and Aspirin for Management of Feline Cardiomyopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21:5, 1011-1022.
- Fox, P.R., Liu, S.K. & Maron, B.J. (1995). Echocardiographic Assessment of Spontaneously Occurring Feline Hypertrophic Cardiomyopathy : an animal model of human disease. *Circulation*, 92, 2645-2651.
- Greene, C.E. (1985). Effects of Aspirin and Propranolol on Feline Platelet Aggregation. *American Journal of Veterinary Research*, 46:9, 1820-1823.
- Ishikawa, Y., Uechi, M., Hori, Y., Ebisawa, T., Yamano, S., Enomoto, Y. & Ugai, J. (2007). Effects of Enalapril in Cats with Overload-induced Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9:1, 29-35.
- Lord, P.F., Wood, A., Tilley, P.L. & Liu, S.K. (1974). Radiographic and Hemodynamic Evaluation of Cardiomyopathy and Thromboembolism in the Cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 164, 154-165.
- MacDonald, K.A., Kittleson, M.D., Larson, R.F., Kass, P., Klose, T. & Wisner, E.R. (2006). The Effect of Ramipril on Left Ventricular Mass, Myocardial Fibrosis, Diastolic Function, and Plasma Neurohormones in Maine Coon Cats with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy without Heart Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20:5, 1093-1105.
- Meurs, K.M., Sanchez, X., David, R.M., Boeles, N.E., Towbin, J.A., Reiser, P.J., Kittleson, J.A., Munro, M.J., Dryburgh, K., MacDonald, K.A. & Kittleson, M.D. (2005). A Cardiac Myosin Binding Protein C Mutation in the Maine Coon Cat with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics*, 14:23, 3587-3593.
- Rush, E.J., Freeman, L.M., Brown, D.J. & Smith, F.W.K.Jr. (1998). The Use of Enalapril in treatment of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34, 38-41.
- Rush, J.E. (1998). Therapy of Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28:6, 1459-1479.
- Smith, A.S. & Tobias, A.H. (2004). Feline Arterial Thrombembolism: an Update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1245-1271.
- Smith, A.S., Tobias, A.H., Jacob, K.A., Fine, D.M. & Grumbles, P.L. (2003). Arterial Thromembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992-2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 73-83.

- Stokol, T., Brooks, M., Rush, J.E., Rishniw, M., Erb, H., Rozanski, E., Kraus, M.S. & Gelzer, A.L. (2008). Hypercoagulability in Cats with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 546-552.
- Taugner, F.M. (2001). Stimulation of the Renin-Angiotensin System in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Comparative Pathology*, 125, 122-129.
- Uechi, M., Matsouka, M., Kuwajima, E., Keneko, T., Yamashita, K., Fukushima, U. & Ishikawa, Y. (2003). The Effects of Loop Diuretics Furosemide and Torasemide on Diuresis in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65:10, 1057-1061.