



Myxomatøs mitralklapsygdom hos hund

Medicinsk behandling

Reimann, Maria Josefine; Christiansen, Liselotte Bruun; Falk, Bo Torkel; Olsen, Lisbeth Høier

Published in:
Dansk Veterinaertidsskrift

Publication date:
2019

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Reimann, M. J., Christiansen, L. B., Falk, B. T., & Olsen, L. H. (2019). Myxomatøs mitralklapsygdom hos hund: Medicinsk behandling. *Dansk Veterinaertidsskrift*, 2019(11), 38-43.

Myxomatøs mitralklapsygdom hos hund: Medicinsk behandling

TEKST MARIA JOSEFINE REIMANN¹, LISELOTTE BRUUN CHRISTIANSEN¹, TORHEL FALK² OG LISBETH HØIER OLSEN³

¹Dyrlæge, ph.d., postdoc, Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab, KU SUND

²Dyrlæge, ph.d., Din Veterinær Smådjursklinik, Helsingborg, Sverige

³Dyrlæge, dr.med.vet., professor i Veterinær Farmakologi og Toksikologi, Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab, KU SUND

Sammendrag

Denne artikel er den anden i en serie bestående af 2 artikler omhandlende diagnosticering og behandling af myxomatøs mitralklapsygdom (eng. myxomatous mitral valve disease (MMVD)) hos hund. Artiklen beskriver evidens bag den hyppigst anvendte medicinske behandling af asymptomatisk MMVD og kronisk, kongestiv hjertesvigt forårsaget af MMVD.

Der findes i dag ingen medicinsk behandling, som kan forebygge, standse eller reversere myxomatøse mitralklapforandringer. Det er muligt at behandle MMVD kirurgisk, men kun meget få steder i verden har man ekspertise til at udføre dette indgreb i hunde, og behandlingen er forbundet med betydelige omkostninger og risici(1). Målet med medicinsk behandling er derfor at forbedre hundens livskvalitet ved at forlænge den asymptomatiske fase, lindre de kliniske tegn på hjertesygdom og forbedre overlevelsen. Mere specifikt kan dette opnås gennem nedsættelse af preload (hjertets fyldningstryk) og afterload (det tryk hjertet pumper ud imod), således at ødemer og effusioner mindskes, og et tilstrækkeligt minutvolumen opretholdes, samtidig med at hjertets arbejdsbelastning mindskes, og det beskyttes mod de negative følger af længere tids neurohormonel påvirkning(2).

Som nævnt i første del af denne artikelserie omhandlende diagnostik af MMVD har veterinære kardiologer under American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) udarbejdet kliniske retningslinjer til klassificering af MMVD i forskellige sygdomsstadier(3).

Historisk set har der ikke

været evidens for en gavnlig effekt af medicinsk behandling af MMVD, igangsat før en hund udvikler hjertesvigt (ACVIM stadie C). Men et nyt studie fra 2016 (EPIC studiet) viser, at pimobendanbehandling igangsat i ACVIM stadie B2, kan forlænge den asymptomatiske periode med omkring 15 måneder (462 dage)(4). I forhold til tidligere stiller dette større krav til den enkelte dyrlæge om at fastlægge, på hvilket stadie en hund med MMVD befinder sig. Vigtigheden af en ekkokardiografisk undersøgelse understreges hermed, idet klassificering af hunde i behandlingskrævende sygdomsstadier i høj grad beror på tilstedeværelse af venstresidig hjerteforstørrelse. Nødvendigheden af en ekkokardiografisk undersøgelse forud for opstart af medicinsk behandling tydeliggøres yderligere af, at en sådan behandling kan være kan være ineffektiv eller ligefrem kontraindiceret, hvis hunden lider af andre hjertesygdomme end MMVD. I forbindelse med pimobendan kan disse tilstande eksempelvis være hjertesvigt som følge af stenotisk hjertesygdom(5).

Lægemedler

Diuretika

Diuretika er en essentiel del af behandlingen af hjertesvigt. Ved hjertesvigt kan det eks-

tracellulære volumen øges som følge af kompensatoriske patofysiologiske mekanismer. Diuretika virker ved at øge udskillelsen af salte (hovedsageligt natrium) i nyretubuli, hvorved en osmotisk tilsvarende mængde vand udskilles. Hos hunde med hjertesvigt vil diuretika reducere det ekstracellulære volumen og således fyldningstrykket i ventriklen (preload) samt nedsætte væsketranssudation både i den pulmonale og perifære cirkulation. Således reduceres volumenoverbelastningen af hjertet samt tilbøjeligheden til væskeretention og dannelse af lungeødem(6).

Der findes forskellige typer af diuretika, som øger natriumekskretionen i nefronet vha. forskellige mekanismer (Tabel 1).

Loop-diuretika er den mest potente type og påvirker primært natriumudskillelsen i det opadstigende ben i Henles slynge i nefronet. Historisk set er loop-diuretika, og i særdeleshed furosemid, den mest anvendte type af diuretika(6). Nyere studier finder, at både furosemid og torasemid (et langtidsvirkende loop-diuretikum, som er 10 gange så potent som furosemid(7),) er effektive til behandling af hjertesvigt som følge af MMVD hos hund(8,9). Begge disse præparater er godkendt i



Danmark til behandling af hjertesvigt hos hund. Hunde, der i længere tid er blevet medicineret med furosemid, kan opbygge tolerance, og i disse hunde må dosis øges, eller der kan suppleres med en anden type diuretika fx spironolakton eller torasemid for at opnå behandlingseffekt(6). Det tyder på, at toleranceudvikling ved administration af torasemid forekommer sjældnere end ved furosemid(8).

Spironolakton er et kaliumbesparende diuretikum, som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ved at hæmme den aldosteroninducerede natriumretention (en kompetitiv aldosteron-receptor-antagonist). Herved øges udskillelsen af natriumklorid og vand, mens kalium og hydrogenioner bevares. RAAS' primære funktion er at regulere blodtryk, væske- og elektrolytbalancen(10), men RAAS har

Tabel 1. Typer af diuretika samt deres virkningsmekanismer. Modificeret fra *Textbook of Veterinary Internal Medicine*(6).

Type	Eksempel på præparat	Virkningsmekaniske
Loop-diuretika	Furosemid, torasemid	Blokade af Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ pumpen
Thiazider	Hydrochlorthiazid	Blokade af Na ⁺ /Cl ⁻ pumpen
Kaliumbesparende diuretika	Spironolakton	Blokade af aldosteron receptorer

flere funktioner i hjertekarsystemet uafhængigt af den diuretiske effekt. Angiotensin II og aldosteron er sat i forbindelse med udvikling af myokardiefibrose og hypertrofi af hjertet, og menes dermed på sigt at have en effekt på hjertets kontraktile funktion(10,11). Rationalet for brug af spironolakton til hunde med MMVD ligger derfor til dels i den diuretiske effekt, men også den mulige reducerende effekt på fibrosering og remodelering af hjertet via aldosteronblokada.

Spironolaktons diuretiske effekt er forholdsvis mild (og afhænger af aldosteron-aktiviteten(12)), og spironolakton er

derfor ofte ikke tilstrækkelig potent til at blive brugt som eneste diuretikum til en hund med kliniske symptomer på hjertesvigt(11). Spironolakton anses derfor som et præparat, der kan administreres i kombination med et andet diuretikum (i særdeleshed loop-diuretikum) fx ved toleranceudvikling over for furosemid. Spironolaktons påvirkning af RAAS har skabt stor interesse, eftersom studier tyder på, at en ufuldstændig blokering af RAAS kan forekomme ved behandling med angiotensin-konverterende enzymhæmmer (eng. angiotensin converting

>

enzyme (ACE)) – på engelsk kaldes dette fænomen »aldosterone breakthrough«(13). På den baggrund kan hunde med MMVD have forhøjet aldosteronindhold i blodet på trods af behandling med ACE-hæmmer. Derfor anbefaler nogle hjertedyrlæger at ACE-hæmmer behandling hos disse hunde kombineres med spironolakton, men anbefalingen er ikke baseret på større kliniske videnskabelige studier med vurdering af effekt i forhold til livskvalitet og overlevelsestid.

Et nyt prospektivt randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie med 212 hunde viste en bedre overlevelse blandt hunde med hjertesvigt som følge af MMVD behandlet med spironolakton (i kombination med ACE-hæmmer, furosemid og eventuelt digoxin) end hunde, der fik placebo (i kombination med førnævnte terapi). På denne baggrund er spironolakton nu godkendt i EU til behandling af hunde med hjertesvigt som følge af MMVD(14). Et tidligere prospektivt randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie med 18 hunde fandt

ingen gavnlig effekt af spironolakton i lav dosis (i kombination med ACE-hæmmer, furosemid og digoxin) hos hunde med hjertesvigt i forhold til hunde på placebo(15). Efterfølgende har der været debat om kvaliteten af evidensen i disse to studier, og brugen af spironolakton er derfor fortsat omdiskuteret(16). I Danmark er spironolakton kun markedsført som kombinationspræparat med ACE-hæmmeren benazepril.

Enkelte studier har undersøgt, hvorvidt der er en positiv virkning af spironolakton hos asymptomatiske hunde med MMVD(17). På nuværende tidspunkt har ingen studier vist en signifikant gavnlig effekt hos denne gruppe af hunde; herunder er det ikke vist, at behandlingen kan forlænge den asymptomatiske sygdoms fase og dermed udskyde tidspunktet for udvikling af hjertesvigt.

Pimobendan

Pimobendan er et lægemiddel med både en inotrop og vasodilatorisk effekt. Denne effekt opstår som følge af en øget calciumfølsomhed i myokardiet i kombination med fosfodiesterase (3 og 5) hæmning(5). Således øges hjertets minutvolumen gennem nedsat perifer karmodstand (afterload) og øget myokardiekontraktilitet(6). Effekten af pimobendan hos hunde med kliniske symptomer på hjertesvigt forårsaget af MMVD er evalueret i et større randomiseret prospektivt klinisk studie (QUEST studiet(18)) og 2 mindre randomiserede, prospektive studier (Smith et al 2005(19) og VetSCOPE(20)).

Smith et al 2005(19) var de første til at beskrive den klinisk positive effekt af pimobendan ved at sammenligne effekten af pimobendan med

effekten af ACE-hæmmeren ramipril hos 43 hunde igenem 6 måneder. Hundene blev desuden behandlet med furosemid eventuelt i kombination med digoxin. Dette studie viste, at hunde, der fik pimobendan havde 25 % mindre risiko for at opleve forværring (defineret som manglende gennemførelse af studiet som følge af aflivning, død eller direkte konsekvens af hjertesvigt) sammenlignet med hunde som fik ramipril.

I VetSCOPE(20), som var et prospektivt blindet randomiseret multicenterstudie blev pimobendan sammenlignet med ACE-hæmmeren benazepril i 76 hunde. Hundene blev desuden behandlet med anden hjertemedicin (furosemid og eventuelt anti-arrytmisk medicin – dog var digoxin ikke tilladt). Dette studie viste en bedre klinisk status samt øget overlevelse over en 56-dagesperiode hos hunde, der fik pimobendan. En frivillig ublindt forlængelse af dette studie viste også bedre overlevelse blandt hunde, der fik pimobendan, sammenlignet med hunde, der fik benazepril.

Med det større prospektive, randomiserede, enkeltblindede, multicenter kliniske studie QUEST(18) foreligger den mest overbevisende dokumentation for effekten af pimobendan. I dette studie blev effekten af pimobendan sammenlignet med ACE-hæmmeren benazepril hos 260 hunde med hjertesvigt (ACVIM studie C). Samtidig behandling af hundene med diuretika og digoxin var tilladt. Dette studie viste en forbedret overlevelse blandt hunde behandlet med pimobendan (267 dage for hunde behandlet med pimobendan sammenlignet med 140 dage for hunde behandlet med benazepril). Efter udgivelsen af disse



FOTO COLOURBOX

Tabel 2. Opsummering af klassificering af myxomatøs mitralklapsygdom (MMVD) ifølge American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) consensus guidelines fra 2019 samt anbefalinger for medicinsk behandling.

Anbefalinger for medicinsk behandling i forskellige sygdomsstadier		
Sygdomsstadie	Anbefalinger for behandling	Lægemidler og dosis
ACVIM A		
Prædisponerede hunde uden mitral regurgitation.	Ingen evidens for gavnlig effekt af medicinsk behandling. Årlig auskultatorisk monitorering anbefales(3).	
ACVIM B1		
Tilstedeværelse af mitral regurgitation forårsaget af MMVD men uden hjerteforstørrelse.	Ingen evidens for positiv effekt af medicinsk behandling på nuværende tidspunkt. Dog er det et område, der forskes i, da forebyggelse eller tidligt ophør af udviklingen af degenerative forandringer i mitralklappen ville være mere fordelagtig end symptomatisk behandling. Ekkokardiografisk revurdering foreslås indenfor 6-12 måneder afhængigt af skanningsresultat(3).	
ACVIM B2		
Tilstedeværelse af mitral regurgitation forårsaget af MMVD med hjerteforstørrelse men uden kliniske tegn på hjertesvigt.	På baggrund af EPIC studiet anbefales behandling med pimobendan(3,4). Ingen kliniske studier har påvist en præventiv effekt på udviklingen eller progressionen af de kliniske tegn på hjertesvigt eller en forbedret overlevelse ved brug af andre former for hjertemedicin hos hunde i denne gruppe. Der foreligger således ikke stærk evidens for en gavnlig effekt af behandling med hverken ACE-hæmmere eller spironolakton i denne gruppe hunde.	Pimobendan 0,2-0,3 mg/kg PO 2 gange dagligt (4).
ACVIM C (hjertesvigt)		
Som for ACVIM-stadie B2 men med udvikling af kliniske tegn på hjertesvigt (nuværende eller forhenværende pga. medicinsk behandling).	Flere studier har påvist en gavnlig effekt af behandling med hhv. pimobendan og ACE-hæmmer i kombination med diuretika. Der er til dato ikke publiceret studier, der evaluerer brugen af disse 3 lægemidler i kombination, men resultater fra et sådant studie forventes publiceret snarest. På trods af manglende evidens er anbefalingerne til kronisk behandling af hjertesvigt denne kombination: furosemid, pimobendan og ACE-hæmmer(3). Behandling med spironolakton anbefales af nogle kardiologer. Der findes forskellige andre lægemidler, som kan anvendes til behandling af hjertesvigt hos hund, fx digoxin og andre antiarytmika, og som anbefales i specielle og/eller komplicerede tilfælde blandt nogle kardiologer.	Furosemid justeret til lavest mulige effektive dosis, hvilket typisk er 2 mg/kg PO 2 gange dagligt). Pimobendan 0,2-0,3 mg/kg PO 2 gange dagligt (18). ACE-hæmmer Benazepril 0,5 mg/kg PO 2 gange dagligt (eller anden godkendt ACE-hæmmer i ækvivalent dosis). NB. Dette er højere dosis end anbefalet startdosis angivet i lægemidlets danske produktresumé. (Spirolakton 2 mg/kg PO 1-2 gange dagligt).
ACVIM D (refraktær hjertesvigt)		
Som for stadie C men med kliniske tegn på hjertesvigt på trods af standardbehandling anbefalet for ACVIM stadie C.	Der findes flere forskellige oversigter over anbefalinger til behandling af refraktær hjertesvigt hos hund, men der findes ingen evidens for medicinsk behandling af denne gruppe hunde. Ofte behandles disse hunde ved justering af behandling beskrevet for ACVIM stadie C, men suppleres med flere lægemidler for yderligere at lindre kliniske tegn på hjertesvigt fx lægemidler, som forbedrer blodcirkulationen, myokardiekontraktilitet eller antiarytmika, hvis arytmier opstår(3).	Ingen evidens. Behandling tilrettelægges efter patientens kliniske respons.

store studier af hunde med hjertesvigt opstod spørgsmålet om pimobendanbehandling også kunne være gavnlig i asymptomatiske stadier af MMVD. Et prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret, multicenter, placebokontrolleret studie (EPIC studiet(4)) undersøgte dette. I studiet blev effekten af pimobendan evalueret hos 360 hunde med MMVD i ACVIM stadie B2, og en overbevisende forlængelse af den asymptomatiske periode på omkring 15 m

der (1.228 dage versus 766 dage) blev fundet hos hunde, der blev behandlet med pimobendan, sammenlignet med hunde på placebo.

ACE-hæmmere

ACE-hæmmeres virkningsmekanisme består i påvirkningen af RAAS. RAAS aktiveres ved hjertesvigt i et forsøg på at bevare et normalt blodtryk, hvilket medfører en uønsket forøget arbejdsbyrde for hjertet i form af øget ventrikelfyldningstryk (preload

og perifær karmodstand (afterload). Ved at undertrykke den høje RAAS-aktivitet, som yderligere forstærkes ved behandling med diuretika, mindsker ACE-hæmmere således tilbøjeligheden til væskeretention og perifær vasokonstriktion(21). Det tyder på, at ACE-hæmmeres effekt afhænger af RAAS-aktiviteten, og en større effekt ses ved høj RAAS-aktivitet(21). Teoretisk set kan behandling med ACE-hæmmere derfor med fordel kombineres med

diuretisk behandling(2). Rationalet for brug af ACE-hæmmere er således at fastholde eller forbedre hjertets minutvolumen, men reducere hjertets arbejdsbelastning(6). Som nævnt tyder det på, at aktiveringen af RAAS har flere negative virkninger på hjertekarsystemet end blot den fysiologiske effekt på væskeretention og kardonus, hvilket ACE-hæmmere således også kan modvirke(2). Der er publiceret flere studier, som evaluerer virkningen af

ACE-hæmmere i hunde med hjertesvigt forårsaget af MMVD. Af disse danner især fire prospektive, randomiserede, placebo-kontrollerede, multicenterstudier grundlag for behandling med ACE-hæmmere blandt denne gruppe af hunde.

De første to studier (COVE(22) og IMPROVE(23)) var korte studier på under 1 måneds varighed, hvorfor langtidseffekten af ACE-hæmmeren enalapril ikke kunne bedømmes. Begge disse studier viste en forbedring i kliniske parametre blandt hunde (COVE inkluderede 211 hunde, IMPROVE inkluderede 58 hunde) behandlet med ACE-hæmmeren enalapril (i kombination med furosemid og eventuelt digoxin) sammenlignet med placebo (i kombination med furosemid og eventuelt digoxin).

Herefter fulgte to studier af længere varighed. LIVE-studiet inkluderede 100 hunde med hjertesvigt og viste, at behandling med ACE-hæmmeren enalapril (i kombination med furosemid og/eller digoxin) i forhold til behandling med placebo (i kombination med furosemid og/eller digoxin) forlængede perioden før hundenes hjertetilstand forværredes i en sådan grad, at supplerende medicinering var nødvendig (160 dage versus 87 dage)(24). Også BENCH-studiet med 162 hunde rapporterede, at behandling med ACE-hæmmeren benazepril (kombineret med furosemid og eventuelt digoxin og antiarytmika) forbedrede de kliniske tegn på hjertesvigt samt overlevelse (428 dage versus 158 dage) i forhold til hunde, som blev behandlet med placebo (kombineret med furosemid og eventuelt digoxin og antiarytmika) (25)

Et enkelt prospektivt, randomiseret, blindet, multicenterstudie med 128 hunde har evalueret effekten af forskellige ACE-hæmmere i MMVD. Således sammenlignes effek-

ten af enalapril og imidapril i FIRST studiet, og man fandt ingen forskel i livskvalitet blandt hundene behandlet med disse ACE-hæmmere (enten alene eller i kombination med diuretika og/eller digoxin) over en 12-månedersperiode(26).

I asymptomatiske hunde er behandling med ACE-hæmmere også afprøvet. Resultatet heraf har dog ikke været overbevisende. Der er foretaget 2 store prospektive, randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede, multicenterstudier (SVEP(27) og VETPROOF(28)), der evaluerede effekten af behandling med ACE-hæmmer monoterapi i henholdsvis 229 og 124 asymptomatiske hunde med MMVD. Ingen af disse studier kunne dokumentere en forlængelse af den asymptomatiske periode blandt hunde (med(27,28) og uden(27) kardiomegali) behandlet med ACE-hæmmeren enalapril i forhold til hunde behandlet med placebo. Ifølge SVEP-studiet var dette tilfældet, uanset om hundene ved studiets begyndelse var i ACVIM gruppe B1 eller ACVIM gruppe B2. I modsætning hertil pegede 2 ublindede studier med hhv. 141 og 31 hunde på en gavnlig effekt af ACE-hæmmerbehandling hos asymptomatiske hunde(29,30). På grund af begrænsninger i disse studiers design kan resultaterne ikke tillægges lige så stor betydning som resultaterne fra SVEP og VETPROOF, hvorfor det overordnet må konkluderes, at der på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkelig evidens til anbefaling af ACE-hæmmerbehandling hos hunde med asymptomatiske stadier af MMVD.

I tabel 2 er klassificering og anbefalinger for medicinsk behandling af hunde med MMVD opsummeret.

Pulmonal hypertension

Pulmonal hypertension (PH) kan være en komplikation eller komorbiditet til MMVD. Det er vigtigt først at undersøge,

om der er underliggende årsager til tilstanden, som kan elimineres som fx hjerteorm.

I kombination med MMVD menes tilstanden hovedsageligt at skyldes persisterende forhøjet tryk i lungekredsløbet, hvorfor medicinsk behandling rettes herimod ved brug af pulmonale vasodilatorer. Evidensen for en gavnlig effekt af denne behandling hos hunde er dog sparsom. Behandling af PH anses som en hjertespecialistopgave.

Som nævnt har pimobendan vasodilaterende egenskaber. Hvis hunden ikke allerede behandles med pimobendan, vil pimobendan sandsynligvis have en gavnlig effekt på hunde med PH som følge af MMVD(2). Resultatet fra et studie, som inkluderer 10 hunde med MMVD, peger på, at pimobendan (sammenlignet med placebo) reducerer sværhedsgraden af PH(31). En mere selektiv vasodilator i lungekredsløbet er sildenafil, en fosfodiesterase-5-hæmmer, der forhindrer nedbrydelsen af cyklisk guanosin-monofosfat (som resulterer i NO-medi-eret vasodilation) og dermed forårsager pulmonal (og i mindre omfang systemisk) vasodilation. Sildenafil er ikke registreret til veterinært brug, men anvendes typisk i en dosis på 0,5-2 mg/kg PO 1-3 gange dagligt(32). En række mindre studier (inkluderende mellem 10-22 hunde) tyder på en gavnlig effekt af behandling med sildenafil på sværhedsgraden af PH eller forbedring af hundes kliniske tegn(32-35). En markant ulempe ved sildenafil er den relativt høje pris. ♦

Referencer

1. Uechi M. Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol.* 2012 Mar;14(1):185-92.
2. Ljungvall I, Häggström J. Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of veterinary internal medicine.* 8th ed. Saunders Elsevier; 2017. p. 1249-69.
3. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1127-40.
4. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Pre-clinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016;30(6):1765-79.
5. Boswood A. Current use of pimobendan in canine patients with heart disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010 Jul;40(4):571-80.
6. Boswood A. Heart Failure: Clinical management. In: Ettinger S, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 8th ed. Saunders Elsevier; 2017. p. 1163-76.
7. 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. *J Vet Med Sci.* 2003 Oct;65(10):1057-61.
8. Peddle GD, Singletary GE, Reynolds CA, Trafny DJ, Machen MC, Oyama MA. Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012 Mar;14(1):253-9.
9. Chetboul V, Pouchelon J-L, Menard J, Blanc J, Desquilbet L, Petit A, et al. Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *J Vet Intern Med.* 2017 Nov;31(6):1629-42.
10. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam Y-Y. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol.* 2010 Jul;160(6):1273-92.
11. Ovaert P, Elliott J, Bernay F, Guillot E, Bardon T. Aldosterone receptor antagonists - how cardiovascular actions may explain their beneficial effects in heart failure. *J Vet Pharmacol Ther.* 2010 Apr;33(2):109-17.
12. Tan L-B, Schlosshan D, Barker D. Fiftieth anniversary



- of aldosterone: from discovery to cardiovascular therapy. *Int J Cardiol.* 2004 Sep;96(3):321–33.
13. Ames MK, Atkins CE, Eriksson A, Hess AM. Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2017 Jun;19(3):218–27.
14. Bernay F, Bland JM, Häggström J, Baduel L, Combes B, Lopez A, et al. Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2010 Mar;24(2):331–41.
15. Schuller S, Van Israëli N, Vanbelle S, Clercx C, McEntee K. Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):322–31.
16. Kittleson MD, Bonagura JD. Letter to the Editor. *J Vet Intern Med.* 2010 Nov;24(6):1245–6.
17. Hezzell MJ, Boswood A, López-Alvarez J, Lötter N, Elliott J. Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactone—a pilot study. *J Vet Cardiol.* 2017 Aug;19(4):325–38.
18. Häggström 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. *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1124–35.
19. Smith PJ, French AT, Van Israëli N, Smith SGW, Swift ST, Lee AJ, et al. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract.* 2005 Mar;46(3):121–30.
20. Lombard CW, Jons O, Busadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006;42(4):249–61.
21. Häggström J, Hansson K, Kvarn 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. *Am J Vet Res.* 1997 Jan;58(1):77–82.
22. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med.* 1995;9(4):243–52.
23. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med.* 1995;9(4):234–42.
24. Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, et al. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Dec 1;213(11):1573–7.
25. 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. BENCH (BENazepril in Canine Heart disease). *J Vet Cardiol.* 1999;1(1):7–18.
26. Amberger C, Chetboul V, Bomassi E, Rougier S, Woehrlé F, Thoulon F, et al. Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *J Vet Cardiol.* 2004 Nov;6(2):9–16.
27. Kvarn C, Häggström 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. *J Vet Intern Med.* 2002;16(1):80–8.
28. 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. *Javma-Journal Am Vet Med Assoc.* 2007;231(7):1061–9.
29. Pouchelon J-L, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Sampedrano CC, et al. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: A retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med.* 2008;22(4):905–14.
30. 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. *J Vet Med Sci.* 1997 Jul;59(7):513–20.
31. 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. *J Vet Intern Med.* 2009 Nov;23(6):1190–6.
32. Bach JF, Rozanski EA, MacGregor J, Betkowski JM, Rush JE. Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med.* 2006;20(5):1132–5.
33. Kellum HB, Stepien RL. Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med.* 2007;21(6):1258–64.
34. Kellihan HB, Waller KR, Pinkos A, Steinberg H, Bates ML. Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005–2014. *J Vet Cardiol.* 2015 Sep;17(3):182–91.
35. Brown AJ, Davison E, Sleeper MM. Clinical Efficacy of Sildenafil in Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2010 Jul;24(4):850–4.

Mangler du en vikar?

Dyrlægerens Vikarbureau er et servicetilbud fra den Danske Dyrlægeforening til alle medlemmer af foreningen. Vikarbureauet formidler kontakten mellem dyrlæger, der søger vikariater, og praksisejere, der mangler en vikar for en kortere eller længere periode.

Læs mere på www.ddd.dk > Medlemskab > Dyrlægerens Vikarbureau