

## Köpek ve kedilerde konjestif kalp yetmezliklerinde her daim pimobendan kullanılmalı mı?

Should pimobendan always be used in congenital heart failure in dog and cats?

### Özet

Pimobendan pozitif inotropik ve vazodilatör etkilerini kalsiyuma karşı duyarlılığı artırarak ve fosfodiesteraz III enzim inhibisyonu ile gerçekleştirmektedir. Hem beşeri hem de veteriner hekimliği alanında kronik kapakçık yetmezliği ve dilate kardiyomyopatiden kaynaklanan konjestif kalp hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaşam kalitesini artırma, kalp yetmezliği skorlamasında azalma ve yaşam süresini uzatma ile ilişkili pozitif bulgularından bahsedilirken potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır. Kedilerde pimobendan kullanımına yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Sonuç olarak endike olduğu durumlar dışında kullanılmadığı sürece, pimobendanın güvenle kullanılmasının sakıncalı olmadığı öne sürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pimobendan, Kedi, Köpek, Konjestif kalp yetmezliği

### Abstract

Pimobendan has a positive inotropic and vasodilatory effect by sensitization of calcium and inhibition of phosphodiesterase III enzyme. It is widely used for treatment of congestive heart failure from chronic valvular disease or dilated cardiomyopathy both human and veterinary medicine. Positive findings have advised about pimobendan association with increasing life quality, reducing heart failure score and increasing survival time, however, potential side effects also available. Studies of pimobendan uses in cats are underway to further assess. Therefore, it can be suggested that safe use of pimobendan is not inconvenient unless it is used except in indications.

**Key Words:** Pimobendan, Cat, Dog, Congestive heart failure

### Derleme

Songül Toplu<sup>1</sup>

Kerem Ural<sup>1</sup>

Sezen Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Adnan Menderes Üniversitesi

### İletişim (Correspondence)

Songül TOPLU

songultp.09@hotmail.com

*Makale Bilgisi*

Geliş: 16-04-2017

Kabul: 28-06-2017

## Giriş

Kalp yetmezliklerinin medikal yönetimi uzun süreli güvenilir ve etkili ilaç kullanımıyla mümkündür. Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEI), diüretikler ve pozitif inotropik digoksin kardiyoloji alanında en çok tercih edilen ilaçlardandır (Amberger vd., 2004; Pouchelon vd., 2004). Ancak geçtiğimiz 20 yıl içerisinde hem beşeri hem de veteriner hekimliği alanında digoksin dışındaki diğer pozitif inotropik ajanların kullanımı artış göstermiştir (Bowles, 2011).

Pimobendan inodilatör (inotropik ve vazodilatör) etkili bir ilaçtır (van Meel ve Diederens, 1989). İnotropik etkinliğini intraselüler kalsiyum duyarlılığını artırarak kalsiyum ve troponin C kompleks etkileşimi (Solara vd., 1989; Holubarsch, 1997) üzerinden kalp kası kontraksiyonunun artmasını sağlayarak göstermektedir. Böylece kardiyak kontraksiyon ile sistolik fonksiyonu artırır (Fitton ve Brogden, 1994; Holubarsch, 1997; Mathew ve Katz, 1998). Bu inotropik etkinliği siklik adozin monofosfat üzerinden etkili olan diğer pozitif inotropik ajanlara göre miyokardiyal enerji tüketiminin daha az olmasından dolayı avantaj olarak görülmektedir (Goto ve Hata, 1997). Vazodilatatör etkinliği ise fosfodiesteraz III inhibitörü olarak arteriyel ve venöz damarların genişlemesi ve kardiyak ön yük ile ard yükü azaltmasıyla ortaya çıkmaktadır (Verdouw vd., 1986; Meel ve Diederens, 1989; Fujimoto ve Matsuda, 1990). Pimobendan ayrıca pulmoner hipertansiyon tedavisinde özellikle fosfodiesteraz enzim inhibitörleri-V ile kombine olarak kullanılabilir. Pimobendan ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin kombinasyonu pulmoner hipertansiyon tedavisinde diğer ajanlara göre daha fazla üstünlük sağlayabilir (Watanabe vd., 2003; Takahashi vd., 2006).

## Klinik Değerlendirme

Kronik kapakçık yetmezliği (KKY), köpeklerde yaygın görülen kardiyovasküler hastalıkları arasında olup (Buchanan, 1999), meydana gelen progresif dejenerasyonlar sonucunda mitral regurgitasyon gelişmekte bu da artan derecelerde sol kalpte kronik volüm artışına neden olmaktadır. Bazı köpeklerde bu hacimsel artış klinik olarak da tespit edilebilen sol kalpte genişlemeye ve sonuç olarak da pulmoner venöz konjesyon ve ödeme seyreden konjestif kalp yetmezliğine ait klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Boswood vd., 2016). Kalp yetmezliklerinin sınıflandırılmasında Amerikan Veteriner İç Hastalıkları Topluluğu (ACVIM)' nun geliştirdiği sınıflandırma (Tablo 1) kullanılmakla birlikte sağaltım seçenekleri de bu safhalara göre belirlenmektedir (Atkins vd., 2009).

## Endikasyonları

İki-dört saat içerisinde pik seviyeye ulaşması pimobendanı, kronik kalp hastalıklarının başlangıç sağaltımında kullanıma iten en önemli özelliğidir. Ayrıca pek çok nedene bağlı gelişebilen sağ ve sol kalp yetmezliklerinde kullanılabilir (Gordon, 2012).

Pimobendan KKY ve DKM ile seyreden sekonder kalp yetmezliklerinde yaşam süresini uzatır ve klinik bulguları azaltır (Smith vd., 2005; Gordon vd., 2006; Russell, 2015). ACVIM verilerine göre KKY' e bağlı gelişen evre C ve D' de multimodal tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (Atkins vd., 2009).

Pimobendan geleneksel sağaltımlardan pozitif inotropik ajanların başarısız olduğu ve ekokardiyografi ile ventriküler sistolik disfonksiyon ya da miyokardiyal yetmezlik tanısı konulan olgularda kurtarıcı ajan olarak adlandırılmaktadır (Ohte vd., 1997, Gordon vd., 2006; Lombard vd., 2006; Haggstrom vd., 2008; Russell,

2015). Pimobendan ayrıca pulmoner hipertansiyon sağaltımında özellikle fosfodiesteraz enzim inhibitörleri-V ile kombine kullanılabilir. Pimobendan ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin kombinasyonu pulmoner hipertansiyon sağaltımında diğer ajanlara göre daha fazla üstünlük sağlayabilir (Goto ve Hata, 1997; Watanabe vd., 2003).

Günümüze kadar medikal uygulamaların hiçbiri B2 safhasındaki kalp kapakçık hastalıkları ve DKM' yi önleyememekte (tablo 1) ancak anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-I) alt kategorilerde etkili olabilmektedir (Smith vd., 2005; Lombard vd., 2006; Haggstrom vd., 2008). Plasebo kontrollü prospektif çalışmalarda köpeklerde B2 kalp kapakçığı ve DKM' lerde pimobendanın klinik etkinliği araştırılmaktadır (Boswood vd., 2016; Vollmar ve Fox, 2016). Asemptomatik mitral kapakçık yetmezliği (B1 safhası) bulunan köpeklerde ACE-I' leriyle beraber pimobendanın 6 aylık kronik kullanımında mitral regürgitasyonda uzun vadede yararın görülmediği bildirilmiştir (Quellet vd., 2009). Benzer şekilde sistolik disfonksiyon gelişen asemptomatik mitral kapakçık yetmezliklerinde kalp fonksiyon ve yapısı üzerine yan etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Chetboul vd., 2007). Pimobendanın erken safhada kullanımına ilişkin bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak, miksödematöz tip mitral kapakçık yetmezliğinden kaynaklanan klinik bulguların görülmediği, prelinik safhada (B2 safhası) (Tablo 1) kardiyomegali gelişen sekonder konjestif kalp yetmezliklerinde tek başına kullanımının prelinik süreyi yaklaşık 15 ay uzattığı ve güvenle kullanılabilirliği bildirilmektedir (Boswood vd., 2016). Prelinik safhada DKM bulunan Irish Wolfhound ırkı köpeklerde pimobendanın tek başına kullanımının benazepril HCl ve metildigoksinle birlikte kullanımına göre kronik kalp yetmezliği bulgu görülme ve ani ölüm

süresini uzattığı belirtilmektedir (Vollmar ve Fox, 2016).

### **Prospektüs dışı endikasyonları**

Kedilerde pimobendan'ın farmakokinetik ve farmakodinamiğine yönelik çalışmalar sınırlı olsa da, kalp yetmezliklerinde köpeklerdekine benzer olarak düşük dozda (0.24 to 0.26 mg/kg, PO, 12 saatte bir kez), ACE-I, diüretik ve antikoagulantlarla birlikte kullanılabilirliği belirtilmektedir (Roland vd., 2008; Gordon vd., 2010). Kronik kalp yetmezliği bulunan kedilerde güvenilirliği ve etkinliğiyle ilişkili sınırlı çalışma bulunmaktadır (MacGregor vd., 2011; Gordon vd., 2012; Hambrook ve Bennet 2012; Hanzlicek vd., 2012). Hipertrofik kardiyomyopatisi bulunan bir kedide i.v. pimobendan ve oral torasemid uygulamasının yan etkiler görülmesizin iyi tolere edilebildiğine dair olgu bildirimini söz konusudur (Prieto-Ramos vd., 2016).

Kedilerde kronik kalp yetmezlikleri daha çok distolik fonksiyondaki yetersizlikler ile karakterizedir. Uzun süreli oral kullanımında furosemid ve/veya ACE-I kullanımına bağlı aşırı hacimsel artış, arteriyel tromboemboli profilaksisi (klopidogrel ve/veya aspirin), ventriküler gevşeme (diltiazem,  $\beta$  blokörler) ile ilişkili klinik bulguların kontrolü üzerinde durulmaktadır. Sistolik yetmezliğe dayanan kronik kalp hastalığı bulunan kedilerde uzun süreli yaşama prognozu düşük olup konvensiyonel sağaltıma rağmen ortalama yaşam sürelerinin 13 gün olduğu bildirilmiştir (Fox vd., 1997). Genel olarak pimobendan kedilerde kurtarıcı ajan görevi üstlenmekte ve kediler tarafından iyi tolere edilebilmektedir (Gordon vd., 2010; Sturgess ve Ferasin, 2007; Roland vd., 2008).

### **Kontraendikasyonları**

Pimobendan inodilatör özelliği sayesinde venöz ve arteriyel dilatasyon arasındaki denge ile kardiyak ön

yük ve ard yükü azaltarak etki göstermektedir. KKY ve DKM bulunan hastalarda sistolik fonksiyon bozuklukları ilerleyen safhalarda meydana gelmekle birlikte (Tablo 2) bu safhalarda inotropik etkinliğin desteklenmesi beklenmektedir.

Pimobendanın kontraktilite bozukluğu (hipertrofik kardiyomiyopati) ya da perikardiyal ya da kongenital hastalıklarda ki etkisi bilinmemektedir. Akış bozukluğu ile karakterize subaortik stenoz, pulmoner stenoz ve mitral kapağın sistol esnasında sol ventriküler çıkışı kapayacak şekildeki anormal anterior hareketi saptanmasının yanısıra KKY' nin erken safhalarında kullanımı kontraendikedir (Tablo 1 ve 2) (Chetboul vd., 2007; Russell, 2015). Kalbin kontraktilite ve kan pompalama kapasitesini arttırdığından mitral kapaklardaki kordo tendinoların aşırı çalışması sonucu yırtılmasına ve ani ölümlere neden olabilmektedir (Russell, 2015).

### Sonuç

Bilinen ticari adıyla satışa sunulan pimobendan, prospektüsünde 'kontraendikasyon olarak: hipertropik kardiyomiyopati, aortik stenoz, kardiyak outputu engelleyecek anatomik ya da fonksiyonel diğer bozukluklarda kullanılmaması gerekliliği belirtilmektedir. Sadece kalp yetmezliği kanıtlanmış olan hastalarda kullanıma uygundur' ve online sitesinde yer aldığı üzere anılan etken madde güvenliğinin henüz sağlanamadığı hususlar olarak: asemptomatik kalp yetmezlikleri, DKM veya atriyoventriküler kapakçık yetmezlikleri dışındaki kalp yetmezlikleri, 6 aylıktan küçük, kongenital kalp hasarı bulunanlar, diabetes mellitus veya diğer metabolik hastalıkları bulunan, gebe veya laktasyondaki köpeklerde kullanımı' gösterilse de, uzman olmayan veteriner hekimler tarafından kardiyolojik kapsamlı muayene gerçekleştirilmeksizin sıkça kullanılabilir. Saha

da ya da özel kliniklerde cansiparane şekilde görev alan meslektaşlarımıza yararlı olması mahiyetinde kalp yetmezliklerinin sınıflandırılması Tablo 1 ve Pimobendan kullanımının endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak endike olduğu durumlar dışında kullanılmadığı sürece pimobendan'ın güvenle kullanılmasının sakıncalı olmadığı öne sürülebilir.

### Kaynaklar

- Amberger, C., Chetboul, V., Bomassi, E., Rougier, S., Woehrlé, F., & Thoulon, F. (2004):** Comparison of the effects of imidapril and enalapril in a prospective, multicentric randomized trial in dogs with naturally acquired heart failure. *J Vet Cardiol*, 6(2), 9-16.
- Asanoi, H., Ishizaka, S., Kameyama, T., Ishise, H., & Sasayama, S. (1994):** Disparate inotropic and lusitropic responses to pimobendan in conscious dogs with tachycardia-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 23(2), 268-274.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., & Stepien, R. (2009):** Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 23(6), 1142-1150.
- Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S.G., Wess, G., Stepien, R.L., Oyama, M.A., & Smith, S. (2016):** Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: The EPIC Study—a randomized clinical trial. *J Vet Intern Med*, 30(6), 1765-1779.
- Bowles, D. (2011):** Pimobendan and its use in treating canine congestive heart failure. *Cardiology*, 33(11), 1-6.
- Buchanan, J.W. (1999):** Prevalence of cardiovascular disorders. In: Fox, P.R., Sisson, D, Moise, N.S., (eds), *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Philadelphia, Saunders, W.B. 457-470.
- Chetboul, V., Lefebvre, H.P., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Saponaro, V., Serres, F., & Pouchelon, J.L. (2007):** Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild degenerative

- mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med*, 21(4), 742-753.
- Fitton, A., & Brogden, R.N. (1994):** Pimobendan. A review of its pharmacology and therapeutic potential in congestive heart failure. *Drugs Aging*, 4, 417-441.
- Fox, P.R., Petrie, J.P., Liu, S.K., Hayes, K.C., & Bond, B.R. (1997):** Clinical and pathologic features of cardiomyopathy characterized by myocardial failure in 49 cats, 1990-1995. *J Vet Intern Med*, 11, 139.
- Fuentes, V.L., Corcoran, B., French, A., Schober, K.E., Kleemann, R., & Justus, C. (2002):** A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 16(3), 255-261.
- Fujimoto, S., & Matsuda, T. (1990):** Effects of pimobendan, a cardiotonic and vasodilating agent with phosphodiesterase inhibiting properties, on isolated arteries and veins of rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 252, 1304-1311.
- Gordon, S.G., Miller, M.W., & Saunders, A.B. (2006):** Pimobendan in heart failure therapy—a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc*, 42(2), 90-93.
- Gordon, S.G. (2012):** Pimobendan. NAVC Clinician's Brief. ([www.cliniciansbrief.com/article/pimobendan](http://www.cliniciansbrief.com/article/pimobendan)). Erişim Tarihi: 01.03.2017.
- Gordon, S.G., Saunders, A.B., Roland, R.M., Winter, R.L., Drourr, L., Achen, S.E., & Miller, M.W. (2012):** Effect of oral administration of pimobendan in cats with heart failure. *J Am Vet Med Assoc*, 241(1), 89-94.
- Goto, Y., & Hata, K. (1997):** Mechanoenergetic effect of pimobendan in failing dog hearts. *Heart Vessels*, 12, 103-105.
- Häggröm, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., & Åblad, B. (2008):** 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*, 22(5), 1124-1135.
- Haggstrom, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jons, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J.G., Patteson, M., Ablad, B., Bussadori, C.M., Glaus, T., Kovacevic, A., Rapp, M., Santilli, R.A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M.C., Deinert, M., Little, C.J.L., Kwart, C., French, A., Rønn-Landbo, M., Wess, G., Eggertsdottir, A.V., O'Sullivan, M.L., Schneider, M., Lombard, C.W., Dukes-McEwan, J., Willis, R., Louvet, A., & DiFruscia, R. (2008):** 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*, 22, 1124-1135.
- Hambrook, L.E., & Bennet, P.F. (2012):** Effect of pimobendan on the clinical outcome and survival of cats with non-taurine responsive dilated cardiomyopathy. *J Fel Med Surg*, 14(4), 233-239.
- Hanzlicek, A.S., Gehring, R., KuKanich, B., KuKanich, K.S., Borgarelli, M., Smee, N., & Margiocco, M. (2012):** Pharmacokinetics of oral pimobendan in healthy cats. *J Vet Cardiol*, 14(4), 489-496.
- Holubarsch, C. (1997):** New inotropic concepts: Rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. *Cardiology*, 88(2), 12-20.
- Lombard, C.W., Jöns, O., & Bussadori, C.M. (2006):** Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42(4), 249-261.
- MacGregor, J.M., Rush, J.E., Laste, N.J., Malakoff, R.L., Cunningham, S.M., Aronow, N., & Price, L.L. (2011):** Use of pimobendan in 170 cats (2006-2010). *J Vet Cardiol*, 13(4), 251-260.
- Mathew, L., & Katz, S.D. (1998):** Calcium sensitising agents in heart failure. *Drugs Aging*, 12, 191-204.
- Meel, J.C., & Diederer, W. (1989):** Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4(2), 1-6.
- Ohte, N., Cheng, C.P., Suzuki, M., & Little, W.C. (1997):** The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 282(1), 23-31.
- Pouchelon, J.L., King, J., Martignoni, L., Chetboul, V., Lugardon, B., Rousselot, J.F., & Martel, P. (2004):** Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol*, 6(1), 7-13.

- Prieto-Ramos, J., McNaught, K., & French, A.T. (2016):** The novel use of intravenous pimobendan and oral torasemide in a cat with congestive heart failure secondary to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Rec Case Rep*, 4(1), 273.
- Quellet, M., Belanger, M.C., Difruscia, R., & Beauchamp, G. (2009):** Effect of pimobendan on echocardiographic values in dogs with asymptomatic mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 23(2), 258-263.
- Roland, R.M., Gordon, S.G., Saunders, A.B., Drourr, L.T., Achen, S.E., & Miller, M.W. (2008):** The Use Of Pimobendan In Feline Heart Failure Secondary To Spontaneous Heart Disease. *J Vet Intern Med*, 22(6), 1469.
- Russell, R. (2015).** A Few Words About Pimobendan (Vetmedin,Cardisure).  
<https://www.researchgate.net/publication/282879498> Erişim Tarihi: 4.4.2017
- Sahara, M., Takahashi, T., Imai, Y., Nakajima, T., Yao, A., Morita, T., & Nagai, R. (2006):** New insights in the treatment strategy for pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*, 20(5), 377-386.
- Smith, P.J., French, A.T., Isra'el, N., Smith, S.G.W., Swift, S.T., Lee, A.J., Dukes-& McEwan, J. (2005):** Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 46(3), 121-130.
- Solaro, R.J., Fujino, K., & Sperelakis, N. (1989):** The positive inotropic effect of pimobendan involves stereospecific increases in the calcium sensitivity of cardiac myofilaments. *J Cardiovasc Pharmacol*, 14(2), 7-12.
- Sturgess, C.P., & Ferasin, L.J. (2007):** Clinical efficacy of pimobendan in 11 cats with systolic heart failure. *Vet Intern Med*, 21, 1423.
- Watanabe, E., Shiga, T., Matsuda, N., Kajimoto, K., Naganuma, M., Kawai, A., & Kasanuki, H. (2003):** Low-dose systemic phosphodiesterase III inhibitor pimobendan combined with prostacyclin therapy in a patient with severe primary pulmonary hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*, 17(4), 375-379.
- Verdouw, P.D., Hartog, J.M., Duncker, D.J., Roth, W., & Saxena, P.R. (1986):** Cardiovascular profile of pimobendan, a benzimidazole-pyridazinone derivative with vasodilating and inotropic properties. *Eur J Pharmacol*, 126(1-2), 21-30.
- Van Meel, J.C., & Diederens, W. (1989):** Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol*, 14, 7.
- Vollmar, A.C., & Fox, P.R. (2016):** Long-term Outcome of Irish Wolfhound Dogs with Preclinical Cardiomyopathy, Atrial Fibrillation, or Both Treated with Pimobendan, Benazepril Hydrochloride, or Methyl Digoxin Monotherapy. *J Vet Intern Med*, 30, 553-559.
- Yata, M., McLachlan, A.J., Foster, D.J.R., Page, S.W., & Beijerink, N.J. (2016):** Pharmacokinetics and cardiovascular effects following a single oral administration of a nonaqueous pimobendan solution in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 39(1), 45-53.