

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Hund und Katze

G. Abraham, F. R. Ungemach

Aus dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. F. R. Ungemach), Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Die Herzinsuffizienz stellt ein progressives klinisches Syndrom dar, das durch eine zunehmende Unfähigkeit des Herzens gekennzeichnet ist, im Ruhezustand oder unter Belastung periphere Organe ausreichend mit Blut und somit mit genügend Sauerstoff zu versorgen. Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie Flüssigkeitsretention im kleinen und großen Kreislauf („Rückwärtsversagen“, z. B. Lungenödem, Dyspnoe, Pleuraerguss, Aszites, Ödeme in den Gliedmaßen) und Minderperfusion („Vorwärtsversagen“, z. B. schwacher Puls, Müdigkeit, Leistungsminderung, Zyanose, Tachykardie) feststellbar sind.

Die klinischen Schweregrade der Herzinsuffizienz werden entweder nach dem revidierten humanmedizinischen Schema der New York Heart Association (10) in vier oder nach dem Schema des International Small Animal Cardiac Health Council (10) in drei Stadien eingeteilt (Tab. 1), nach denen sich die Therapie richtet. Herzinsuffiziente Patienten werden hierbei entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit eingestuft.

Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Dem klinischen Syndrom Herzinsuffizienz können endo- oder extrakardiale (vaskuläre) Ursachen zugrunde liegen. Beim Hund steht die dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei der Katze die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) als erworbene Ursache der Herzinsuffizienz im Vordergrund (5, 47). Bei beiden Tierarten zählt zudem die Mitralklappeninsuffizienz zu den häufigsten erworbenen Herzerkrankungen, die auch angeboren sein kann.

Im Wesentlichen ist eine Herzinsuffizienz durch eine Kontraktionsschwäche der Kammermuskulatur mit Verminderung der Auswurfraction und Zunahme des diastolischen Füllungsdrucks charakterisiert. Durch die abnorme Druck-/Volumenbelastung kommt es kompensatorisch zu einer ventrikulären Dilatation und einem ventrikulären Remodelling mit Hypertrophie der Herzmuskelzellen mit dem Ziel, ein bedarfsgerechtes Schlagvolumen aufrechtzuerhalten.

Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führt unabhängig von der Art der Schädigung zur Aktivierung neuroendokriner **Gegenregulationsmechanismen** mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Diese Anpassungsmechanismen tragen bei chronischer Aktivierung wesentlich zur Progression der Herzinsuffizienz bei. Die Stimulation des sympathischen Nervensystems hat am Herzen eine Zunahme der Kontraktilität und Frequenz mit Arrhythmieeigung und gesteigertem Sauerstoffbedarf zur Folge. Ferner kommt es im Zusammenwirken mit dem durch die Aktivierung des RAAS erhöhten Angiotensin II zu einer peripheren Vasokonstriktion mit Zunahme des Gefäßwiderstands und damit der Nachlast des Herzens.

Das Oktapeptid **Angiotensin II**, das aus Angiotensin I vor allem durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), aber auch über andere Enzyme, z. B. Chymasen, gebildet wird, ist einer der am stärksten blutdrucksteigernden Mediatoren. Die Wirkung von Angiotensin II erfolgt über Angiotensin-Rezeptoren (AT₁ und AT₂), die unterschiedlich in verschiedenen Geweben vorkommen, z. B. in der glatten Muskulatur, den Nebennieren und im Herzen. Über AT₁-Rezeptoren werden folgende Wirkungen vermittelt, die bei der Ent-

stehung einer Herzinsuffizienz von wesentlicher Bedeutung sind: direkte oder indirekte (via Sympathikusaktivierung) arterielle und venöse Vasokonstriktion; Natrium- und Wasserretention durch Steigerung der Aldosteronfreisetzung aus der Nebenniere und Hypertrophie und Hyperplasie von Herzmuskelfasern. Darüber hinaus kann der myokardiale Zelltod durch Angiotensin II und eine Aktivierung kardialer Beta-Adrenozeptoren begünstigt werden. Aus Angiotensin-II-Effekten resultiert somit eine Vasokonstriktion nicht nur auf dem arteriellen Schenkel, sondern auch auf dem venösen Schenkel, wodurch es zusammen mit der Flüssigkeitsretention zu einem gesteigertem Füllungsdruck des Herzens (Vorlast) kommt. Diese dynamischen Prozesse mit gesteigerter Vor- und Nachlast des Herzens erhöhen langfristig die Belastung des Myokards und führen somit beim herzinsuffizienten Patienten in einem Circulus vitiosus zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Funktion (Abb. 1).

Therapieziele und -prinzipien

Die Behandlung der Herzinsuffizienz hat grundsätzlich das Ziel, die Progression der Erkrankung zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen und wesentlich die Belastbarkeit des Patienten zu steigern und die Überlebenszeit zu verlängern. Die Therapie umfasst eine **kausale Behandlung**, allgemeine und medikamentöse Maßnahmen. Liegt eine behebbare Ursache der Herzinsuffizienz vor, hat die kausale Behandlung den absoluten Vorrang. Bei einer kausal unbehandelten Herzinsuffizienz besteht eine besonders schlechte Prognose, sodass in der Regel stets eine medikamentöse Therapie einzuleiten ist. Die Prinzipien der **medikamentösen Maßnahmen** und Angriffspunkte bei der klinisch manifesten Herzinsuffizienz sind in Abbildung 2 gezeigt und beinhalten:

- Verringerung der neuroendokrinen Aktivierung und deren Folgen (ACE-Hemmstoffe, [Beta-Blocker])

Tab. 1 NYHA- und ISACHC-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Funktionelle Klassifizierung nach NYHA	Funktionelle Klassifizierung nach ISACHC
I Herzerkrankung mit normaler Belastbarkeit	1 Zeichen einer Herzerkrankung ohne Symptome 1a keine Vergrößerung des Herzens 1b Größenveränderung des Herzens
II Herzerkrankung mit Beschwerden bei stärkerer Belastung; keine Symptome in Ruhe	2 Zeichen von leichter bis mittelgradiger Herzinsuffizienz, verminderte Anstrengungstoleranz und Leistungsfähigkeit, Dyspnoe bei Anstrengung, Husten, leichte Tachypnoe
III Beschwerden bei leichter Belastung, keine Beschwerden in Ruhe	3 Dyspnoe und Husten bei Ruhe, schwere Anstrengungstoleranz, Zeichen von Ödemen 3a ambulante Behandlung möglich 3b Hospitalisierung des Patienten
IV Beschwerden in Ruhe	

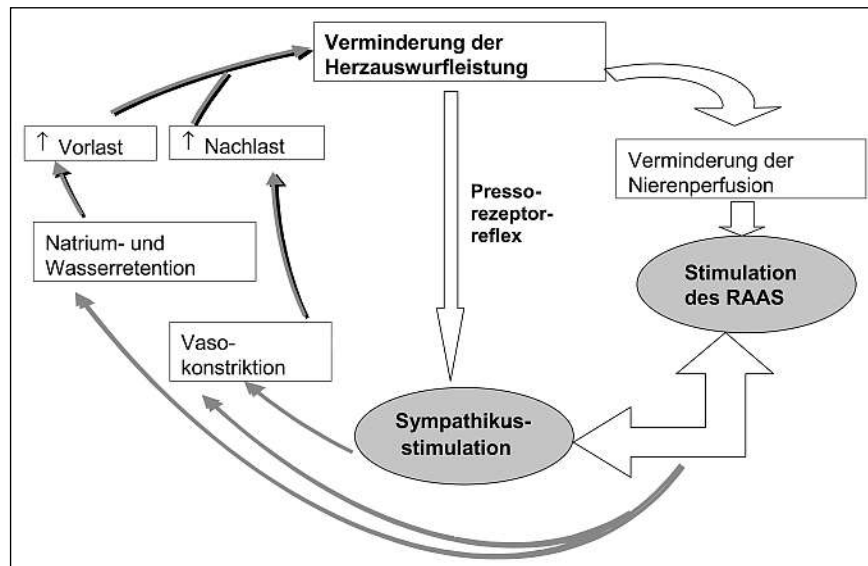


Abb. 1 Pathophysiologie: der Circulus vitiosus bei Herzinsuffizienz

- Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (ACE-Hemmstoffe, Diuretika, Pimobendan)
- Steigerung der Kontraktilität der Myokardmuskulatur und Optimierung des Sauerstoffverbrauchs mit positiv inotrop wirkenden Substanzen
- An erster Stelle steht hierbei eine Verbesserung der hämodynamischen Situation durch Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens, während eine pharmakologisch induzierte Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens bei nicht dekompensierter Herzinsuffizienz nachrangig ist.

Der Therapieerfolg kann durch Verbesserung innerhalb der NYHA- oder ISACHC-Klassifizierungen belegt werden, während eine Progredienz der Erkrankung – gekennzeichnet durch eine Verschlechterung innerhalb der Klassifizierung – Indikation für eine Ausweitung der Therapie ist. Bei klinisch manifester Herzinsuffizienz (NYHA II–IV oder ISACHC 1–3) kommt je nach Schweregrad eine gestufte Pharmakotherapie zum Einsatz. Als Basistherapie werden ACE-Hemmstoffe (oder AT₁-Blocker bei Unverträglichkeit) eingesetzt, die bei nicht ausreichender Stabilisierung mit Diure-

tika und dem „Inodilator“ Pimobendan kombiniert werden können. Lässt sich mit dieser Kombinationstherapie keine weitere Verbesserung des Patientenzustands erreichen, folgt die Gabe von weiteren positiv inotrop wirkenden Pharmaka (Herzglykoside, Dobutamin), vor allem bei manifester Herzinsuffizienz mit Gefahr der Dekompensation und Vorliegen von Vorhofflattern oder -flimmern. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie der Katze sind Inotropika kontraindiziert. Hier sowie im Fall von Rhythmusstörungen bei chronischer Herzinsuffizienz stehen Beta-Adrenozeptor-Antagonisten im Vordergrund.

Im Folgenden werden Pharmaka besprochen, die zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz kurz- oder langfristige Verwendung finden können.

Pharmakotherapie

ACE-Hemmstoffe und AT₁-Rezeptor-Antagonisten

ACE-Hemmstoffe

Die Wirkstoffgruppe der Hemmstoffe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) wurde in der Humanmedizin ursprünglich als nichtselektive Vasodilatoren zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Über diese Indikation hinaus haben sich jedoch ACE-Hemmstoffe als Basistherapie („first-line“) der Herzinsuffizienz etabliert (14) und Herzglykoside weitgehend verdrängt. In humanmedizinischen Patientenstudien konnte die klinische Relevanz vasoprotektiver Mechanismen von ACE-Hemmstoffen bestätigt werden (39). Durch die Gabe von ACE-Hemmern verbessert sich im Unterschied zu Herzglykosiden nicht nur die Symptomatik der Herzinsuffizienz, sondern es erhöht sich auch die Lebenserwartung bei leichter, mittlerer oder schwerer Herzinsuffizienz.

Der Wirkungsmechanismus besteht in einer Durchbrechung des bei Herzinsuffizienz aktivierten Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (RAAS) sowie in einer Verstärkung der Kininwirkung und somit



Abb. 2 Therapeutische Maßnahmen bei Herzinsuffizienz

der kininvermittelten Prostaglandinsynthese (PGI₂) (Übersicht siehe [20]), wobei die relative Bedeutung der ACE-Hemmer-Wirkung auf diese beiden Systeme bisher nicht exakt geklärt ist. ACE-Hemmer inhibieren systemisch und/oder lokal die Umwandlung von Angiotensin I in das pathogenetisch bedeutsame Angiotensin II und gleichzeitig den Abbau von Kininen (z. B. Bradykinin). Dadurch werden alle Angiotensin-II-vermittelten Wirkungen vermindert mit der Folge einer

- Senkung des arteriellen und venösen Gefäßwiderstands („over-all dilator“) und dadurch Senkung der Nach- und Vorlast (Verbesserung der hämodynamischen Verhältnisse),
- Verminderung der Natrium- und Wasserrückresorption durch Hemmung der Freisetzung von Aldosteron,
- Senkung des Sympathikustonus und somit Hemmung der Noradrenalin-freisetzung, wodurch die periphere Alpha₁-Adrenorezeptor-vermittelte Vasokonstriktion herabgesetzt und die

unter Vasodilatoren mögliche reflektorische Tachykardie vermindert wird. Für ACE-Hemmer wird deshalb bei Herzinsuffizienz auch eine antiarrhythmische Wirkung angenommen.

Pathophysiologisch gilt Angiotensin II als zentraler Faktor für das kardiale Remodeling bei Myokardhypertrophie und/oder -ischämie mit der Folge einer Proliferation von Bindegewebszellen und Fibrosierung des Myokards (52). Diese Prozesse werden durch ACE-Hemmer verzögert.

Mehrere kontrollierte Studien über einen längeren Zeitraum bei Humanpatienten mit Herzinsuffizienz belegten, dass ACE-Hemmstoffe die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Letalität signifikant reduzieren, wenn sie unabhängig von der NYHA-Klassifizierung so früh wie möglich eingesetzt werden (44, 45). Vergleichbare Langzeitstudien an ausreichenden Populationen von Hunden mit Herzinsuffizienz ergaben ebenfalls eine Besserung der Symptomatik und eine

verlängerte Lebenserwartung durch ACE-Hemmer (2, 8, 19, 48). Diese haben mittlerweile einen festen Platz in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz des Hundes eingenommen, aber auch bei den meisten Formen der Herzinsuffizienz von Katzen lassen sich die therapeutischen Effekte belegen und nutzen. Zudem gibt es wie beim Menschen Hinweise dafür, dass beim Hund durch einen frühen Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer die Progression der Herzinsuffizienz (Mitralklappeninsuffizienz, DCM) verzögert werden kann (41). Deshalb sollte auch beim Hund eine Therapie mit ACE-Hemmern bereits ab Dekompensationsgrad I (NYHA I) erwogen werden (19).

Für Hunde sind zur Behandlung leichter bis schwerer Formen der Herzinsuffizienz (kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, dilatative Kardiomyopathie, Mitralklappeninsuffizienz) die ACE-Inhibitoren **Enalapril** (Cardiovet[®]), **Benazepril** (Fortekor[®]), **Imidapril** (Prilium[®]) und **Ramipril** (Vasotop[®]) zugelassen und als Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffgehalten bzw. als Pulver zur Herstellung einer Lösung im Handel (Tab. 2). Enalapril ist auch als Zusatztherapie zu Diuretika zugelassen. Der Prototyp der ACE-Hemmer **Captopril** (Lopirin[®], HM) ist nur als Humanarzneimittel im Handel und unterscheidet sich von den oben genannten Wirkstoffen durch eine schnell einsetzende und kurze Wirkung. Captopril hat sich beim Hund in verschiedenen Studien und im klinischen Einsatz als wirksam erwiesen (19). Es muss jedoch min-

Tab. 2 Pharmakokinetik und Dosierung der ACE-Hemmer (VM: Tierarzneimittel, HM: Humanarzneimittel)

	Captopril (Lopirin[®]) (HM)	Enalapril (Cardiovet[®]) (VM)	Imidapril (Prilium[®]) (VM) Benazepril (Fortekor[®]) (VM)	Ramipril (Vasotop[®]) (VM)
Dosis (mg/kg) oral	1–2 (Hd) 0,5 (Ktz)	0,25–0,5 (Hd, Ktz)	0,25–0,5 (Hd)	0,125–0,25 (Hd)
Wirksamer Metabolit		Enalaprilat	Imidaprilat, Benazeprilat	Ramiprilat
Dosisintervall (h)	8–12 (1,7 HZ)	12–24	12–24 (Benazepril) 24 (Imidapril)	24
Wirkungseintritt (h)	2	4–6	2	4–6
Wirkungsdauer (h)	< 8	12–24	24	24
Besonderheiten	Nüchterngabe: Geschmackssinn ↓, Erbrechen, Durchfall	Nebenwirkungen: Blutdruckabfall, Sedation, Hyperkaliämie, trockener Husten (bradykinininduziert!) Toxizität: > 15 mg/kg		

destens zwei- bis dreimal täglich verabreicht werden, was sich möglicherweise ungünstig auf die Compliance von Tierbesitzern auswirkt. Mit Ausnahme von Captopril sind die genannten ACE-Hemmer Prodrugs, deren Umwandlung durch Deazetylierung zu pharmakologisch wirksamen Metaboliten (Enalaprilat, Benazeprilat, Imidaprilat, Ramiprilat) vorwiegend in der Leber stattfindet. Sie weisen einen verzögerten Wirkungseintritt (> 2 h) mit Ausnahme von Benazepril und Imidapril, aber eine längere Wirkungsdauer (12–24 h) und höhere Affinität zu ACE auf und müssen deshalb nur einmal täglich und in niedrigerer Dosis verabreicht werden. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung beträgt je nach Wirkstoff 40–65% (25). Captopril und Enalapril werden überwiegend renal ausgeschieden, sodass eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich werden kann, während bei den anderen genannten Wirkstoffen die biliäre Ausscheidung überwiegt (49). Mit der Zulassung der relativ schnell wirksamen ACE-Hemmer Benazepril und Imidapril besteht keine Indikation mehr für die Umwidmung von Captopril bei Hunden. Für Katzen gibt es keine zugelassenen Präparate mit ACE-Hemmern. Für diese Tierart liegen zudem nur wenige Berichte und keine randomisierten und kontrollierten prospektiven Studien über die Wirksamkeit von ACE-Hemmstoffen bei Kardiomyopathien vor, aus denen sich eindeutige Therapieschemata herleiten ließen (38), sodass ihre Anwendung auf empirischen klinischen Erfahrungen beruht.

Zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Herzinsuffizienz werden ACE-Hemmstoffe zusammen mit Diuretika, bei hypertropher, nicht obstruktiver Kardiomyopathie zum Teil in Kombination mit Beta-Blockern oder kardial wirksamen Kalziumkanalblockern eingesetzt (49). Eine Zusammenfassung hinsichtlich Dosierung und Wirkungseigenschaften verschiedener ACE-Hemmer bei Hund und Katze findet sich in Tabelle 2.

ACE-Hemmstoffe sind bei therapeutischen Dosen im Allgemeinen gut verträglich (Tab. 2) (25). Unter ACE-Hemmer-Therapie kann es initial insbesondere bei

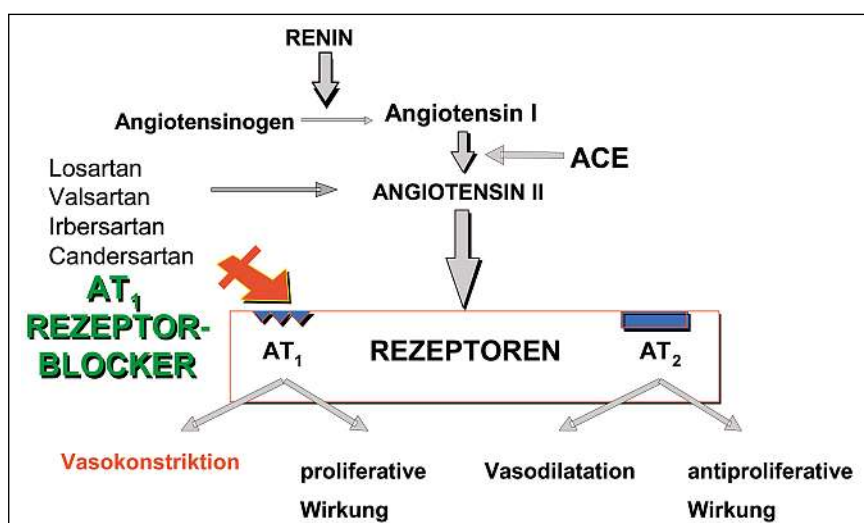


Abb. 3 Pharmakologische Beeinflussung des RAAS mit AT₁-Rezeptor-Antagonisten

hohen Dosen durch den Blutdruckabfall zu Sedation und Einschränkung der Nierenfunktion mit reversiblen Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Blut kommen. Besonders gefährdet sind Tiere mit schwerer Herzinsuffizienz und vorgeschädigter Niere sowie dehydrierte Patienten. Daher ist bei solchen Tieren die Therapie besonders vorsichtig mit niedrigeren Dosen zu beginnen und die Nierenfunktion auf Anzeichen einer Azotämie zu überwachen. Gegebenenfalls ist die Diuretikadosis zu reduzieren. Bei einer Kombinationstherapie von ACE-Hemmern mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Amilorid oder Triamteren) besteht aufgrund der additiven Wirkungen auf das Serumkalium die Gefahr einer Hyperkaliämie. In seltenen Fällen tritt trockener Reizhusten auf, der durch den ACE-Hemmer-induzierten Bradykininanstieg verursacht wird. Als absolute Kontraindikationen gelten Nierenarterienstenose, terminale Niereninsuffizienz und Herzkrankungen durch hämodynamisch relevante stenotische Ursachen (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie).

AT₁-Rezeptor-Antagonisten („Sartane“)

Substanzen dieser neueren Wirkstoffklasse inhibieren ebenfalls das RAA-System, indem sie als selektive nichtkompetitive Antagonisten an den AT₁-Rezeptoren die

Bindung von Angiotensin II blockieren. Die resultierenden Wirkungen sind somit ähnlich wie die der ACE-Hemmer. Die Wirkung der Sartane ist potenziell vollständiger, da sie nicht nur wie ACE-Hemmer die Wirkung des über das ACE gebildeten Angiotensin II, sondern auch die des durch andere Enzyme (z.B. Chymase) gebildeten Mediators aufheben können (21, 53) (Abb. 3). Einzelne Studien in der Humanmedizin zeigten, dass die selektive Blockade von AT₁-Rezeptoren bei Herzinsuffizienz mit erhöhtem Hypertonierisiko mindestens genauso gut oder sogar besser wirksam ist als die Hemmung des ACE (32). AT₁-Rezeptor-Antagonisten stabilisieren die Hämodynamik in frühen Stadien der Herzinsuffizienz vergleichbar günstig wie ACE-Hemmer (17). Der Vorteil von Sartanen ist, dass die bei Herzinsuffizienz ungünstigen hypertensiven Effekte von Angiotensin II vorwiegend auf seine Wirkung am AT₁-Rezeptor zurückzuführen sind (9) und dass eine Aktivierung der AT₂-Rezeptoren, die unter Sartanen, nicht aber unter ACE-Hemmern noch möglich ist, die NO-Freisetzung und Vasodilatation zu begünstigen scheint (Abb. 3). Zudem hemmen Sartane im Unterschied zu ACE-Hemmern nicht den Abbau von Bradykinin, das seinerseits die Produktion von NO und anderen vasoaktiven Substanzen steigert und eine Vasodilatation fördern kann (13). Ferner entfällt dadurch

Tab. 3 Dosierung (mg/kg) gebräuchlicher Diuretika (VM: Tierarzneimittel, HM: Humanarzneimittel)

	Handelspräparate	Dosierung bei Hund und Katze (mg/kg)
Thiazide		
Hydrochlorothiazid	Esidrix® HM	0,5–1,0
Schleifendiuretika		
Furosemid	Dimazon® VM	0,5–1,0 initial bis 2 mg/kg 2 × tgl.
Bumetanid	Burinex® HM	0,05–0,1
Etacrynsäure	Hydromedin® HM	0,3–3,0
Kaliumsparende Diuretika (in Kombination mit)		
Amilorid (+ Hydrochlorothiazid)	Moduretik® HM	0,1–0,5
Amilorid (+ Furosemid)	Diapha® HM	
Triamteren (+ Hydrochlorothiazid)	Triarese® HM	3–5
Triamteren (+ Furosemid)	Hydrotrix® HM	
Spironolacton	Aldactone® HM, Osylol® HM	2–4

auch die Ursache für den bradykinininduzierten Husten unter ACE-Hemmern (31).

AT₁-Rezeptor-Antagonisten stellen in der Humanmedizin lediglich bei Überempfindlichkeit gegen ACE-Hemmer eine Alternative zu den ACE-Hemmern dar. In Deutschland sind derzeit als Humanarzneimittel AT₁-Rezeptor-Antagonisten wie **Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan** und **Telmisartan** sowie die Prodrugs **Candesartan** und **Olmесartan** zur Therapie des essenziellen Bluthochdrucks zugelassen. Zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist nur Losartan und nur als Zusatztherapie in Kombination mit Diuretika, Beta-Blockern und eventuell Herzglykosiden zugelassen, wenn sich die Therapie mit einem ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht eignet, z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. Alle AT₁-Rezeptor-Antagonisten besitzen eine hohe Selektivität für den AT₁-Rezeptor. Aufgrund ihrer langen Halbwertszeiten von 4,5–38 Stunden reicht beim Menschen eine einmal tägliche orale Verabreichung (4, 18). In der Veterinärmedizin liegen für die Sartane noch keine experimentellen Daten oder klinische Erfahrungen mit Dosisempfehlungen vor, wobei ihre Anwendung bei gleicher Indikation wie beim Menschen denkbar wäre.

Diuretika

Diuretika stellen essenzielle Arzneimittel als Zusatztherapie bei der Behandlung kongestiver Herzinsuffizienz und dem Vorliegen kardialer Ödeme dar. Die positive Flüssigkeitsbilanz bei eingeschränkter Herzfunktion verschlechtert durch die erhöhte Vor- und Nachlast die kardiale Auswurfleistung. Eine Wasserretention wird auch durch die Therapie mit Vasodilatoren gefördert. Zum Einsatz kommen Saluretika aus der Gruppe der Benzothiadiazine und der Schleifendiuretika, eventuell in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, sowie bei dekompensierter Herzinsuffizienz Aldosteronantagonisten wie Spironolacton, während Osmodiuretika (Mannitol) kontraindiziert sind. Saluretika führen zu einer Verringerung des Plasmavolumens mit Anstieg des kolloid-osmotischen Drucks, wodurch die Rückresorption interstitieller Flüssigkeit in das Kapillarsystem erleichtert wird. Sie senken dadurch den diastolischen Füllungsdruck und die Vorlast des Herzens. Bei Dauerbehandlung wird auch der mittlere arterielle Druck und damit die Nachlast über einen nicht genau geklärten Mechanismus gesenkt, wodurch der myokardiale Sauerstoffverbrauch günstig beeinflusst wird. Diuretika führen bei kongestiver

Herzinsuffizienz zu einer signifikanten Besserung mit Verringerung der Dyspnoe, Gewichtsabnahme, Verbesserung der Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit. Weder beim Menschen noch bei Tieren gibt es jedoch kontrollierte Studien, die belegen, dass Diuretika die Überlebenszeit und die Krankheitsprogression günstig beeinflussen können.

Diuretika sollen bei chronischer Herzinsuffizienz nicht als Monotherapie eingesetzt werden, da ihre alleinige Anwendung, besonders bei Schleifendiuretika, in hohen Dosen eine reflektorische Aktivierung des RAA-Systems (sog. „Rebound-Effekt“) bewirkt, die in Kombination mit ACE-Hemmern (Angiotensin-II-Senkung) oder Beta-Adrenolytika (verminderte Freisetzung von Renin) vermieden werden kann. Der Einsatz von Diuretika sollte stets vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz ab Krankheitsgrad NYHA II–IV oder ISACHC 2–3 mit Anzeichen von Ödemen in Kombination mit ACE-Hemmern und/oder Pimobendan (Vetmedin®, Bivetdan®) oder Beta-Blockern erfolgen (49). Die Dosis des jeweiligen Diuretikums richtet sich dabei nach dem gewünschten Effekt und kann z. B. an der Kontrolle des Körpergewichts orientiert werden. Ist das ödemfreie Gewicht erreicht, genügen oft mittlere bis niedrige Dosierungen. Der Entzug von Diuretika kann bei herzinsuffizienten Patienten mit vorausgegangenem Lungenödem zu einer akuten linksventrikulären Dekompensation führen (36). Daher sollte eine Therapie mit Diuretika auch nach Stabilisierung des Patienten zur Vermeidung einer erneuten Flüssigkeitsansammlung fortgesetzt werden.

Zur Therapie der Herzinsuffizienz werden **Benzothiadiazine** (Thiazide), **Schleifendiuretika** und **kaliumsparende Diuretika** eingesetzt (Tab. 3). Diese Gruppen unterscheiden sich im Wesentlichen hinsichtlich Angriffspunkt, Wirkungsdauer, Wirkungsstärke und den nach Verabreichung auftretenden Ionenverlusten über den Harn. Letztere stellen die wichtigste Nebenwirkung der Diuretika dar. Unter jedem Diuretikaesatz sollten die Serum-elektrolyte (Kalium!) wegen eines erhöhten Arrhythmierisikos regelmäßig kon-

trolliert und gegebenenfalls ausgeglichen werden.

Thiazid- und Schleifendiuretika

Thiaziddiuretika sind *mittelstarke* Diuretika, die die Rückresorption von Natrium und Chlorid im frühdistalen Tubulus durch Blockade eines Na^+/Cl^- -Kotransporters hemmen. Maximal 5–10% des glomerulär filtrierten Natriums gelangen zur Exkretion, sodass durch osmotische Wasserbindung vermehrt Wasser ausgeschieden wird. Durch die gesteigerte Natriumkonzentration im distalen Tubulus erfolgt ein vermehrter Austausch zwischen Natrium und Kalium, wodurch auch die Kaliumausscheidung zunimmt (50). Der für Tiere zugelassene Wirkstoff Hydrochlorothiazid (früher: Vetidrex®) ist seit kurzer Zeit nicht mehr im Handel, sodass nur Humanarzneimittel verfügbar sind (Dosierung siehe Tab. 3).

Thiaziddiuretika können vor allem bei leichteren Formen der Herzinsuffizienz (bei geringfügiger Flüssigkeitsretention) mit Erfolg angewendet werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion ist noch intakt. Sie werden möglichst niedrig dosiert, um die unerwünschten Kaliumverluste gering zu halten. Zur Langzeittherapie lassen sie sich bei normaler Nierenfunktion oder bei nur gering erhöhtem Kreatininwert einsetzen. Im Fall einer stark eingeschränkten Nierenfunktion oder ausgeprägten Flüssigkeitsretention besitzen Thiazide keine ausreichende Wirksamkeit und es sollten Schleifendiuretika Verwendung finden.

Schleifendiuretika sind *stark* wirk-same Diuretika („high-ceiling“), die eine sehr rasch einsetzende, intensive Diurese induzieren, die jedoch nur wenige Stunden anhält. Die diuretische Wirkung entsteht durch eine Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Kotransporters im aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife mit der Folge einer vermehrten Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Kalium. Zum Zeitpunkt der stärksten Wirkung können etwa bis zu 40% des filtrierten Natriums mit der Folge einer entsprechend großen Wassermenge ausgeschieden werden. Während die glomeruläre Filtrationsrate nahezu unverändert bleibt, steigt nach Gabe von Schleifendiuretika die Nierendurchblutung bis

zu etwa 30% an (50). Als einziges Schleifendiuretikum besitzt Furosemid (Diazon®) eine Zulassung für Tiere (Dosierung siehe Tab. 3).

Schleifendiuretika sind zur Dauertherapie der chronischen Herzinsuffizienz in allen fortgeschrittenen Stadien oder bei gleichzeitig *stark eingeschränkter Nierenfunktion* indiziert, wenn Thiaziddiuretika nicht mehr wirken. Furosemid sollte bei Hund und Katze mit schwerer Symptomatik einer Herzinsuffizienz initial mit bis zu 2 mg/kg appliziert und anschließend als Dauertherapie mit 0,5–1 mg/kg verabreicht werden. Die hohe Initialdosis sollte so schnell als möglich reduziert werden, da es hierdurch schon in wenigen Tagen zu schweren Nebenwirkungen kommen kann (Verlust von Serumelektrolyten, insbesondere Kalium, umfangreiche Flüssigkeitsverluste mit Hämokonzentration und Thrombosegefahr). Außerdem führt eine andauernde Behandlung mit Schleifendiuretika zu einer kompensatorisch erhöhten Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus und dadurch zu einem Nachlassen der Diurese. Liegen trotz hoch dosierter Gabe eines Schleifendiuretikums therapieresistente Ödeme vor, kann eine Kombinationstherapie mit einem Thiaziddiuretikum (Hydrochlorothiazid) initiiert werden. Hierbei soll die Hemmung des Ionentransports im distalen Tubulus durch Thiazide den unerwünschten Kompensationseffekt durchbrechen. Beim Menschen hat sich diese Kombinationstherapie als effektiv erwiesen (6), Studien bei herzinsuffizienten Tieren fehlen jedoch.

Als weitere Möglichkeit einer diuretikaunterstützten Therapie der schweren und chronischen Herzinsuffizienz (ISACHC 2–3) kommt der Einsatz des **Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten Spironolacton** in Betracht. In der Humanmedizin wird Spironolacton bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) additiv zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmern, Schleifendiuretika und Herzglykosiden verabreicht (33), häufig in niedriger Dosierung (25 mg/Tag). Diesem Therapie-schemata wird eine Verbesserung der Symptomatik und eine lebensverlängernde Wirkung zugeschrieben. Spironolacton

wirkt bei einer Herzinsuffizienz nicht nur durch seinen relativ geringen diuretischen Effekt, sondern auch über die Hemmung der vielfältigen Wirkungen der durch die Aktivierung des RAAS erhöhten Aldosteronkonzentration, die sich durch ACE-Hemmer nur partiell hemmen lassen. Insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern ist wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie auf eine genaue Dosierung zu achten und der Kaliumspiegel engmaschig zu kontrollieren.

Kaliumsparende Diuretika

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren) wirken mäßig diuretisch, indem sie im distalen Tubulus und im Sammelrohr die renale Ausscheidung von Kalium verringern und die Natriumrückresorption herabsetzen (50). Die Indikation für diese Diuretika besteht in einem kombinierten Einsatz mit Schleifendiuretika oder Thiaziden zur Minderung der Kaliumverluste sowie bei einem hypokaliämischen Zustand im Rahmen einer Herzinsuffizienz trotz Gabe von ACE-Hemmern. Durch die Kombination von Schleifendiuretika oder Thiaziden mit kaliumsparenden Diuretika lässt sich das Risiko für Herzrhythmusstörungen verringern. In praxi hat sich allerdings bei fortgeschrittenen Stadien der Herzinsuffizienz beim Menschen eher die Anwendung von Spironolacton als von Amilorid oder Triamteren bewährt, da sie mit einer Verbesserung der Lebensqualität und Morbidität einhergeht. Bei Hund und Katze ist dies jedoch noch nicht ausreichend belegt.

Inotropika

Eine Verringerung der kardialen Pump-effizienz resultiert in einer Zunahme des linksventrikulären Füllungsdruckes. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die Gabe positiv inotrop wirkender Substanzen, die die Kontraktionskraft des Herzens steigern und den kardialen Füllungsdruck reduzieren, als günstig. Das Behandlungsziel bei akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz ist, so schnell wie möglich die hämodynamischen Störungen (geringe Auswurfleistung, Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe, Lungen-

stauung) durch Steigerung der kardialen Kontraktilität zu korrigieren und schwerwiegende Episoden infolge der akuten Herzleistungsschwäche zu limitieren. Dies gilt in der Regel bei Herzinsuffizienz infolge DCM oder Klappeninsuffizienz ab dem Dekompensationsgrad III (NYHA-Klasse III). Bei leichteren Formen der Herzinsuffizienz sind Inotropika nicht erforderlich und nicht empfehlenswert. Eine Kontraindikation besteht bei Kardiomyopathien infolge stenotischer Ursachen (50). Inotropika verbessern die myokardiale Kontraktilität im Wesentlichen über folgende Mechanismen in der Herzmuskelzelle: Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration, Zunahme der Bindungsaffinität von Kalzium an Myofilamente und Steigerung der Sensitivität der Myofilamente für Kalzium.

Herzglykoside, vorwiegend Beta-1-Adrenozeptor-selektive Sympathomimetika (z. B. Dobutamin) und selektive Phosphodiesterase-III-Inhibitoren (z. B. Amrinon, Milrinon) können als inotrope Substanzen zur Verbesserung der hämodynamischen Funktion klinisch eingesetzt werden. Diese positiv inotropen Substanzen bewirken eine Kontraktionssteigerung durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Nachteilig ist hierbei, dass dies mit einem vermehrten kardialen Sauerstoffverbrauch verbunden ist, und dies in einer Situation, in der sich das Herz bereits vor allem im subendokardialen Bereich in einer Sauerstoffschuld befindet. Ein weiterer Nachteil der Kalziumüberladung der Zelle besteht darin, dass diese mit kardialen Nekrosen, Tachykardie und Herzrhythmusstörungen einhergehen kann. Inotropika verbessern die Symptomatik bei herzinsuffizienten Patienten, verlängern jedoch bei Langzeittherapie nicht die Überlebenszeit. Darüber hinaus kann bei längerer Anwendung von Sympathomimetika und Phosphodiesterase-III-Inhibitoren eine Gewöhnung auftreten.

Als Alternative zu diesen kalziummobilisierenden Substanzen gibt es seit einiger Zeit die Stoffgruppe der so genannten Kalziumsensitizer. Diese steigern die Kontraktionskraft des Myokards ohne Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Gleichzeitig haben sie ei-

nen peripheren vasodilatierenden Effekt. Durch diese Wirkprinzipien ergeben sich als Vorteile eine geringere Arrhythmiegefahr und keine wesentliche Erhöhung des Energiebedarfs bei gleichzeitig besserem Sauerstoffangebot am Herzen durch Koronardilatation (50).

Kalziumsensitizer

Pimobendan ist ein Benzimidazol-Pyridazinonderivat der Klasse-I-Kalziumsensitizer. Als „Inodilator“ besitzt Pimobendan zwei Wirkmechanismen (50):

- Es hemmt das Enzym Phosphodiesterase (PDE) III und erhöht dadurch die intrazelluläre Cyclo-AMP-Konzentration (durch Hemmung des Cyclo-AMP-Abbaus). Cyclo-AMP vermittelt an arteriellen und venösen Gefäßen eine *Vasodilatation*.
- Die *positiv inotrope Wirkung* erfolgt im therapeutischen Dosisbereich im Unterschied zu reinen PDE-III-Inhibitoren wie Amrinon oder Milrinon weniger über einen Cyclo-AMP-Anstieg, sondern überwiegend durch eine Steigerung der Kalziumsensitivität der Myofilamente. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Bindung von Kalzium an Troponin C, wodurch eine verstärkte Aktomyosinbildung mit daraus resultierender Kontraktilität der Myofilamente des Herzens ohne wesentliche Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und des Energiebedarfs resultiert (12).

Die Besonderheit von Pimobendan besteht somit darin, dass es nicht nur durch Dilatation venöser und arterieller Gefäße die Vor- und Nachlast des Herzens verringert, sondern auch zugleich seine Kontraktilität und Schlagkraft steigert. Eine Reihe von Studien konnte belegen, dass Pimobendan beim Hund mit chronischer Herzinsuffizienz die Füllungsdrücke und den peripheren Gefäßwiderstand vermindert (11, 24, 26). Darüber hinaus konnte mit Pimobendan bei Hunden mit eingeschränkter Herzleistung experimentell eine deutliche Reduktion des Lungenkapillardrucks, Erhöhung des Herzminutenvolumens, des linksventrikulären systolischen Drucks (dp/dt) und der Nierendurchblutung ge-

zeigt werden, während die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck sowie die myokardiale Sauerstoffaufnahme scheinbar unverändert blieben (35, 54).

Beim herzinsuffizienten Menschen wird der Einsatz von Kalziumsensitizern als Inotropika kritisch beurteilt, sodass Kalziumsensitizer in der Humanmedizin bisher noch keinen Eingang gefunden haben. Mehrere Studien konnten zwar zeigen, dass solche positive Inotropika die Belastungstoleranz verbessern (27) und auch die Lebensqualität steigern können (22). Nach wie vor wird jedoch kontrovers diskutiert, ob sich solche Inotropika trotz anfänglicher Verbesserung der Hämodynamik insgesamt negativ auf die Überlebenszeit auswirken können (29, 42).

Pimobendan (Vetmedin®) ist zur Behandlung der chronischen kongestiven Herzinsuffizienz für den Hund zugelassen. Über die therapeutische Relevanz von Pimobendan bei Katzen existieren nur anekdotische Berichte. Die Wirksamkeit von Pimobendan ist mit der von ACE-Hemmern vergleichbar, wobei Ergebnisse von Studien mit begrenzten Patientenkollektiven bei Vorliegen einer systolischen Dysfunktion eine gewisse Überlegenheit vermuten lassen (11, 16, 26, 43). Obwohl Pimobendan als Basistherapie sowohl bei der DCM als auch aufgrund neuerer Berichte bei Klappeninsuffizienz empfohlen wird, stellt sich grundsätzlich die Frage, ob die zusätzliche positiv inotrope Wirkung schon bei geringeren Dekompensationsgraden als NYHA III notwendig ist. So wird der Einsatz von Pimobendan als sinnvoll bei fortgeschrittener AV-Klappen-Endokardiose angegeben (15).

Pimobendan ist in der üblichen therapeutischen Dosierung gut verträglich. Beim Hund sollten 0,5 mg/kg pro Tag oral (bei normaler Leberfunktion) verteilt auf zwei Gaben verabreicht werden. Bei Dauertherapie sollten Hunde je nach Schweregrad der Symptomatik auf eine Erhaltungsdosis von 0,2–0,6 mg/kg pro Tag eingestellt werden. Die enterale Resorption beträgt etwa 60%, das Blutspiegelmaximum wird nach 30–60 Minuten erreicht. Da eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorption stark reduziert, empfiehlt

sich die Verabreichung von Pimobendan etwa eine Stunde nach der Futteraufnahme. Unerwünschte Wirkungen treten mit Ausnahme einer vorübergehenden Zunahme der Herzfrequenz bei doppelter Dosis selten auf. Bei der hypertrophen Kardiomyopathie (mit und ohne stenotische Ursachen) und bei eingeschränkter Leberfunktion ist Pimobendan kontraindiziert.

Herzglykoside

Herzglykoside kommen seit ihrer Entdeckung durch Withering 1785 zum Einsatz. Während sie bis vor 20 Jahren als Goldstandard in der Therapie der Herzinsuffizienz galten, hat sich mit der Einführung der ACE-Hemmer ein Paradigmenwechsel in der Human- und Veterinärmedizin vollzogen. Herzglykoside sollen heute nur noch bei schwereren Formen der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II/III-IV) oder bei supraventrikulären Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern oder -flattern) zur Anwendung kommen (23). Im Fall einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion unter Sinusrhythmus kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Basistherapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum bei Patienten im NYHA-Stadium II/III-IV die Symptomatik und Belastbarkeit durch die Erhöhung der Auswurfleistung verbessern. Herzglykoside sind somit bei Patienten mit persistierender Symptomatik unter ACE-Hemmer-Therapie zu empfehlen. Wenn unter der Behandlung mit Herzglykosiden die Kammerfrequenz nicht ausreichend absinkt oder eine Kombination von positiv inotroper und antiarrhythmischer Wirkung erwünscht ist, kann zusätzlich ein zweiter Sinus- und AV-Knoten-Blocker, wie Kalziumkanalblocker (vom Verapamiltyp) oder Beta-Blocker, notwendig werden (55). Mit dieser Kombination lässt sich im Allgemeinen eine Senkung der Kammerfrequenz erreichen.

Durch die alleinige Gabe eines Herzglykosids kann bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kein adäquater therapeutischer Erfolg erzielt werden. Trotz anfänglicher Besserung der Symptomatik haben Herzglykoside keinen verlängernden Einfluss auf die Überlebenszeit, da sie das ungünstige hämodyna-

mische Profil mit erhöhter Vor- und Nachlast nicht wesentlich beeinflussen können. Bei nur längerfristig eintretender mäßiger Senkung der Vorlast durch vermehrte Nierenperfusion kommt es zu einer tendenziellen weiteren Erhöhung der Nachlast, sodass die erhöhte Auswurfleistung weiterhin gegen den Widerstand der Nachlast gepumpt werden muss (51).

Die Hauptwirkung der Herzglykoside besteht in einer **Steigerung der Kontraktionskraft** und **-geschwindigkeit** der Herzmuskulatur. Das Schlagvolumen nimmt zu und das enddiastolische Volumen ab. Dadurch verringert sich die Wandspannung im Myokard, die Koronardurchblutung verbessert sich und die venösen Rückstauungserscheinungen in der Peripherie gehen zurück. Der positiv inotrope Effekt beruht auf einer Blockade der Na^+/K^+ -ATPase und einem dadurch bedingten intrazellulären Kalziumanstieg über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschkanal. Herzglykoside wirken negativ chronotrop, indem sie die Sinusfrequenz über eine Senkung des Sympathikotonus und Erhöhung des Vagotonus herabsetzen. Die positiv inotrope und negativ chronotrope Wirkung gewährleistet eine Ökonomisierung der Herzarbeit mit Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung bei gesenkter Herzfrequenz und dadurch geringerem Sauerstoffverbrauch (1, 51). Aufgrund ihrer negativ dromotropen Wirkung bewirken Herzglykoside am Vorhof eine Verzögerung der Reizweiterleitung und eine Verlängerung der effektiven Re-

fraktärzeit im AV-Knoten, weshalb sie bei supraventrikulären Tachyarrhythmien indiziert sind (51). Unerwünscht ist die positiv bathmotrope Wirkung. Sie führt zu einer gesteigerten ektopischen Erregbarkeit der Purkinje'schen Fasern, sodass im Fall einer Überdosierung Extrasystolen bis hin zum Kammerflimmern auftreten können (40, 51).

Zu den klinischen Zeichen des Ansprechens auf Herzglykoside bei der Herzinsuffizienz gehören Rückgang der Stauungszeichen, Abnahme der Herzgröße, Absinken der Herzfrequenz, Besserung der Atemnot sowie Zunahme der Diurese und Ausschwemmung der Ödeme als Folge einer verbesserten Herzleistung.

Alle Herzglykoside unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik nicht, haben aber spezieabhängig und interindividuell deutlich unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften. Die für die praktische Anwendung bei Hund und Katze wichtigsten Dosierungen und pharmakokinetischen Kenngrößen sind für **Digoxin** und **β -Methyldigoxin** in Tabelle 4 zusammengefasst. Digitoxin, das als einziges Digitalisglykosid eine Zulassung als Tierarzneimittel besaß, ist bei Hund und Katze wegen ungünstiger Pharmakokinetik obsolet und nicht mehr im Handel.

Die geringe therapeutische Breite ($\sim 1,5$) und die individuell unterschiedliche Glykosidempfindlichkeit erfordern eine sorgfältige Einstellung und Überwachung des Patienten. Bei Hund und

Tab. 4 Dosierung und pharmakokinetische Parameter von Digoxin und β -Methyldigoxin (oral)

	Digoxin (Lanicor®)		β -Methyldigoxin (Lanitop®)	
	Hund	Katze	Hund	Katze
Sättigungsdosis (mg/kg/Tag)				
schnell (für 2 Tage)	2 × 0,02	2 × 0,01	2 × 0,01	2 × 0,0075
langsam (Hund für 7 Tage, Katze für 10 Tage)	1 × 0,02	1 × 0,01	1 × 0,01	1 × 0,0075
Erhaltung (mg/kg/Tag)	2 × 0,01	1 × 0,01	0,01	0,0075
Bioverfügbarkeit (%)	60–70		80	
Wirkungseintritt (h)	2–3		2–3	
Elimination	renal		renal	
Eliminationshalbwertszeit (h)	27–31	33–55	25–36	67

Katze sind Digoxin und β -Methyl Digoxin gleichwertig, die etwas geringere Resorption von Digoxin wird durch eine etwas höhere Dosis ausgeglichen. Herzglykoside müssen bis zur Vollwirkdosis kumulieren. Die hierfür notwendige Sättigungsphase kann angepasst an den Krankheitsgrad schnell oder (mit geringerem Risiko) langsam erfolgen (Tab. 4). Im akuten Notfall können *k*-Strophantin, das nur noch als Tierarzneimittel (Strophantisel®) im Handel ist, oder Digoxin in einer Gesamtdosis von 0,03 mg/kg verteilt auf drei Einzeldosen (50%/25%/25%) im Abstand von einer (*k*-Strophantin) bis zwei Stunden (Digoxin) intravenös verabreicht werden (51).

Bei Überdosierung dominieren Störungen in der Erregungsleitung mit bradykarden Rhythmusstörungen bis hin zu partiellem oder totalem AV-Block (v. a. nach oraler Applikation; Therapie: Atropin) oder Extrasystolen und Tachyarrhythmie bis zum Kammerflimmern (v. a. nach intravenöser Gabe; Therapie: Lidocain ohne Sperrkörper oder Kaliuminfusion). Außerdem können Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall (Hund) und neurotoxische Störungen (Katze) auftreten. Sauerstoff-, Kaliummangel und Azidose begünstigen das Auftreten digitalisbedingter Rhythmusstörungen. Bei Niereninsuffizienz kann es infolge verminderter renaler Digoxinausscheidung schon bei „normaler“ Dosierung zur Überdigitalisierung kommen. Kontraindikationen sind obstruktive Kardiomyopathien und ventrikuläre Tachyarrhythmien.

Sympathomimetika

Dobutamin wird verschiedentlich intensivmedizinisch bei akutem Herz-Kreislauf-Versagen zusammen mit Dopamin eingesetzt. Adrenalin eignet sich wegen seines arrhythmogenen Potenzials nicht.

Dobutamin (Dobutrex®) ist in niedriger Dosis (< 5 μ g/kg/min) ein relativ selektiver Beta-1-Adrenozeptor-Agonist mit positiv inotroper und peripher vasodilatatorischer Wirkung. In Situationen mit akut drohendem Herzversagen kann Dobutamin wegen seiner ausgeprägten kontraktkraftsteigernden Wirkung lebensrettend sein, doch hat es bei der chronischen

Herzinsuffizienz nur geringen Nutzen. Die Gründe hierfür sind, dass die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Dobutamin fortschreitend abnimmt und Dobutamin durch Veränderungen des zellulären Kalziumstoffwechsels die systolische und diastolische Funktion ungünstig beeinflusst. Wegen der schlechten Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation kann es nur über eine Dauertropfinfusion appliziert werden. Intensivmedizinisch wird es bei akuter myokardialer Insuffizienz in folgender Dosierung eingesetzt: Hund: 5(-10), Katze: 2,5-5 μ g/kg/min.

Beta-Adrenolytika (Beta-Blocker)

Wie eingangs erwähnt spielt die Aktivierung des adrenergen Systems eine zentrale Rolle bei der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz. Eine Dämpfung der erhöhten Sympathikusaktivität am insuffizienten Herzen durch Beta-Rezeptor-Antagonisten wurde jedoch insbesondere aufgrund der bekannten negativ inotropen Wirkung der Beta-Blocker lange Zeit mit Skepsis betrachtet. Die Aktivierung des adrenergen Systems kann bei Patienten kurzfristig einen Vorteil bringen, indem die Auswurfleistung der Herzkammer und der Blutdruck aufrechterhalten werden können. Eine permanente Stimulation der adrenergen Rezeptoren, insbesondere der Beta₁-Rezeptoren, resultiert aber in einer weiteren kardialen Schädigung und einer Progression des Herzversagens.

Nachdem über Erfolge einer Beta-Blocker-Therapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie berichtet wurde, hat sich diese Form der antiadrenergen Therapie bei der chronischen Herzinsuffizienz in der Humanmedizin von einer Kontraindikation zu einer etablierten, gut dokumentierten Behandlungsform zusätzlich zu einer Basistherapie mit einem ACE-Hemmer, einem Diuretikum und gegebenenfalls einem Herzglykosid entwickelt. Untersuchungen mit verschiedenen Beta-Blockern zeigten eine signifikante Prognoseverbesserung unter zusätzlicher Beta-Blockade bei chronischer Herzinsuffizienz (7, 28, 30). Nach heuti-

ger Datenlage lässt sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung mit einer zusätzlichen Beta-Blocker-Therapie eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalitätsrate zwischen 30 und 40% erzielen. Hierbei spielen die antiarrhythmischen und frequenzsenkenden und damit die energiesparenden Effekte eine bedeutende Rolle. Vermutlich erlaubt die mit einer langsamen Dosissteigerung erreichbare Abschirmung des Herzens gegen den aktivierten Sympathikus eine Durchbrechung der Katecholaminabhängigkeit mit der Folge einer Wiederansprechbarkeit auf endogene Katecholamine. Weiterhin führen Beta-Adrenolytika längerfristig über noch nicht genau bekannte Mechanismen zu einer Blutdrucksenkung.

Während in der Humanmedizin Beta-Adrenolytika zusätzlich zur Basistherapie bei Patienten mit symptomatischer und stabiler Herzinsuffizienz in fortgeschrittenen Stadien NYHA II-IV erfolgreich eingesetzt werden, gibt es bei Hund und Katze hierzu keine Studien. Einige Beobachtungen sprechen jedoch dafür, dass eine initiale Beta-Blocker-Therapie für ausgesuchte Patienten von Vorteil sein kann, so z. B. bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie, obstruktiven Herzerkrankungen, akuter Stauungsinsuffizienz und Bluthochdruck oder bei Hunden ebenfalls mit obstruktiven Herzerkrankungen, Hypertonie, linksventrikulärer Dysfunktion oder Tachyarrhythmien (34, 37, 46). Kontraindikationen sind obstruktive Atemwegserkrankungen, Bradykardie, Hypotonie oder Überleitungsstörungen.

Für Tiere sind keine Beta-Adrenolytika zugelassen. Erfahrungen bestehen bei Hund und Katze mit humanmedizinisch eingesetzten Wirkstoffen, z. B. Propranolol und Atenolol. **Propranolol** (Dociton®) hat eine gleiche Wirksamkeit auf Beta₁- und Beta₂-Adrenozeptoren, weshalb es zusätzlich zur kardiodepressiven Wirkung (Beta₁-vermittelt) über Beta₂-Rezeptoren bronchokonstriktorisch wirkt. Der Vorteil von **Atenolol** (Tenormin®) ist seine Kardioselektivität als Beta₁-Adrenolytikum. Für andere in der Humanmedizin eingesetzte Beta-Adrenozeptor-blockierende

Arzneimittel wie **Bisoprolol** (Beta₁-selektiv), **Metoprolol** (Beta₁-selektiv) und **Carvedilol** (nicht Beta-Adrenozeptor-selektiv), die zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zugelassen sind, gibt es bei Hund und Katze keine ausreichenden Erfahrungen.

Die Wirkung von Beta-Blockern kann biphasisch verlaufen (initiale Verschlechterung gefolgt von einer langfristigen Verbesserung der Symptomatik). Daher sollte bei stabilen herzinsuffizienten Patienten die Therapie mit niedriger Dosierung (ca. 1/10) begonnen (Tab. 5) und die Dosis langsam unter engmaschiger Kontrolle gesteigert werden. Dieses Dosierungsschema wurde in der Humanmedizin durch mehrere Studien belegt und wird erfolgreich praktiziert. Bei einer Dauertherapie mit Beta-Blockern sollte das abrupte Absetzen vermieden werden, da dies die Symptomatik verschlechtern und das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

Andere herzwirksame Pharmaka

Kalziumkanalblocker

Trotz ihrer nachlastsenkenden Wirkung können Kalziumkanalblocker wegen ihrer negativ inotropen Wirkung eine Herzinsuffizienz verschlechtern. Die Langzeitapplikation ergab bei Menschen mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion keine Verbesserung der Letalität oder Morbidität, sodass herzwirksame Kalziumkanalblocker wie Verapamil oder Diltiazem hier eher kontraindiziert sind. Bei Hund und Katze liegt hinsichtlich der therapeutischen Relevanz bei Herzinsuffizienz noch keine ausreichende Erfahrung vor. Der Einsatz selektiv vaskulär wirksamer Kalziumkanalblocker aus der Gruppe der Dihydropyridine (z. B. die Humanarzneimittel **Nifedipin** [Adalat[®]] oder **Amlodipin** [Norvasc[®]]) als additive Therapeutika zur Basisbehandlung (ACE-Hemmer, Diuretika, ggf. Pimobendan oder Herzglykoside) könnte jedoch wegen ihrer vasodilatatorischen Wirkung in Betracht kommen. Dosierung: Nifedipin: Hund: 0,01–0,02 mg/kg i. v. oder

Tab. 5 Dosierung von Beta-Adrenolytika

	Dosierung Hund	Dosierung Katze
Propranolol	0,05–0,1 mg/kg i. v.; 0,2–1,0 mg/kg 2–3 × tgl. p. o.	
Atenolol	0,25–1,0 (mg/kg) 2 × tgl. p. o.	0,25–1,0 (mg/kg) 1 × tgl. p. o.

Tab. 6 Dosierung von Vasodilatoren

	Dosierung Hund	Dosierung Katze
Dihydralazin (Nepresol [®])	0,1–0,5 mg/kg i. v.; 0,5–2 mg/kg p. o. 2 × tgl. (Weiterführung)	
Hydralazin (nur in Kombination mit Beta-Adrenozeptorblocker und Diuretikum) (Trepres [®])	0,5–3 mg/kg 2 × tgl. p. o.	ca. 1 mg/kg 2 × tgl. p. o.
Nitroprussid-Natrium (Nipruss [®]) – Notfallmedikament bei hypertensiver Krise	1–3 µg/kg/min als Dauertropfinfusion	
Glycerolnitrat (Nitrolingual Infus [®])	1–3 µg/kg/min (Dauertropfinfusion)	

Tab. 7 Möglichkeiten der Stufentherapie bei der chronischen Herzinsuffizienz

Arzneimittel	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	+	+	+	+
Diuretika	(+)			
Thiazide	–	bei Ödemen stets indiziert	+	+
Schleifendiuretika	–		+	+
K ⁺ -Sparer oder (Spironolacton)	–		+	+
Pimobendan	–	(+)	+	+
Beta-Blocker	bei Hypertension		+	+
Herzglykoside	bei tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen		+	+

0,1–0,5(–0,8) mg/kg per os 3–4 × täglich; Katze: 0,1–0,2 mg/kg per os 1 × täglich; Amlodipin: Hund: 0,05–0,1 mg/kg einmal täglich per os; Katze: 0,1–0,2 mg/kg einmal täglich per os (49).

Vasodilatoren

Einige vasodilatatorisch wirkende Verbindungen werden in der Humanmedizin vor allem bei Koronarinsuffizienz zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Myokards eingesetzt. Diese Stoffe führen zu einer Erweiterung der arteriellen und/oder venösen Gefäße. Die Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße bewirkt eine Senkung der Nachlast, die der venösen Gefäße eine Vorlastsenkung. **Isosorbiddinitrat**, **Glyceroltrinitrat** und andere nitratähnliche Verbindungen, die nur als Humanarzneimittel auf dem Markt sind,

senken überwiegend die Vorlast und **Dihydralazin** und **Hydralazin** die Nachlast. Eine Kombinationstherapie mit diesen Stoffen stellt keine gleichwertige Alternative zu einer ACE-Hemmer-Therapie dar. Wenn sich die hämodynamische Situation unter ACE-Hemmern nicht bessert, kann die zusätzliche Gabe von Nitraten oder eine Kombination aus Hydralazin und Nitraten oder anderen Vasodilatoren (z. B. Prazosin, ein Alpha-Adrenozeptor-Antagonist) in Erwägung gezogen werden. Für Tiere liegen allerdings keine Hinweise über den Vorteil einer additiven Gabe dieser Vasodilatoren vor. Bei akuter Herzinsuffizienz und hypertensiver Krise sind Hydralazin und Nitrate (z. B. Nitroprussid-Natrium) zu empfehlen. Die für Hund und Katze empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 6 gelistet.

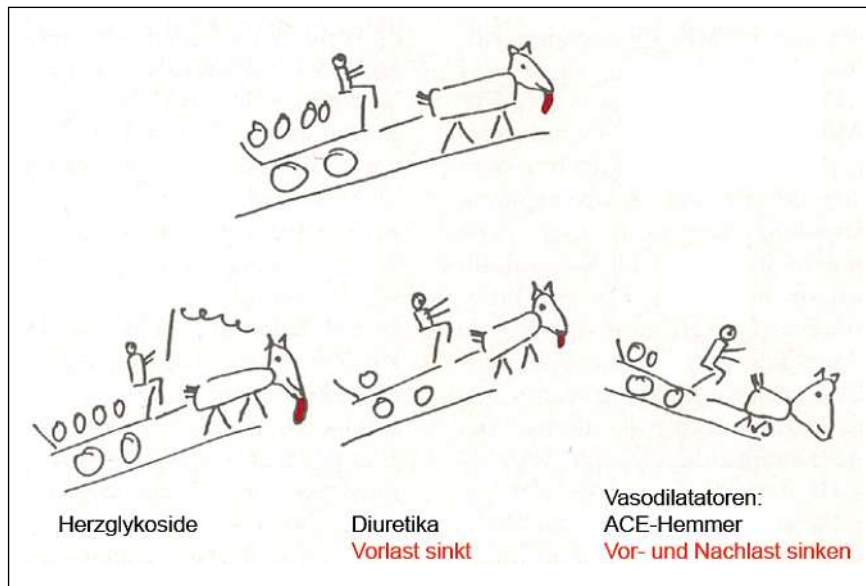


Abb. 4 Symbolhafte Darstellung der Wirkung von Herzglykosiden, Diuretika und Vasodilatoren bei Herzinsuffizienz. Die Abbildung zeigt oben, wie bei Herzinsuffizienz das Herz (Pferd) versucht, durch erhöhte Leistung (heraushängende Zunge) einen schwer beladenen Wagen (Vorlast) bergauf (Nachlast) zu ziehen. Untere Reihe: Herzglykoside treiben das Herz an (Peitsche), um seine Kontraktionskraft zu steigern, ohne eine wirkliche Verbesserung der Ausgangslage zu bewirken (Vor- und Nachlast sind nicht gesenkt). Die Symptomatik bessert sich nur durch eine noch stärkere Arbeitsbelastung des Herzens (Zunge hängt noch weiter vor). Durch Diuretika wird die Ladung des Wagens (Fässer mit Inhalt = Vorlast) reduziert und damit das Herz teilweise entlastet. Erst durch die Gabe eines arteriellen und venösen Vasodilatators (z. B. ACE-Hemmer) wird auch die Nachlast gesenkt und das Herz effektiv entlastet. (Abb. modifiziert nach [3]; Publikation mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Apothekerverlags).

Fazit für die Praxis

Bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz sollte eine symptomorientierte medikamentöse Stufentherapie – individuell angepasst an den Dekompensationsgrad der Erkrankung – erfolgen (Tab. 7).

Abbildung 4 zeigt die Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Symptomatik. ACE-Hemmer eignen sich in allen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz, auch für asymptomatische Patienten. Die Pharmakotherapie dieser Erkrankung basiert mit zunehmendem Dekompensationsgrad auf einer stufenweisen Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, Diuretika, Pimobendan und gegebenenfalls Herzglykosiden sowie beim Vorliegen von Ta-

chyarrhythmien mit Beta-Blockern. Positive Inotropika sind grundsätzlich erst bei Vorliegen einer systolischen Dysfunktion erforderlich und sinnvoll. Vasodilatoren (Nitrate, Nifedipin) empfehlen sich als Zusatzbehandlung zur Basistherapie bei einer Persistenz der Insuffizienzsymptomatik. AT_1 -Rezeptor-Antagonisten können eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern darstellen, doch müssen weitere Studien zeigen, inwieweit sich mit diesen Stoffen in der Veterinärmedizin die Prognose der Patienten verbessern lässt. Durch den Einsatz evidenzbasierter Therapiestrategien, die an jedes erkrankte Tier angepasst werden müssen, kann bei chronischer Herzinsuffizienz die Morbidität gesenkt und die Lebenserwartung erhöht werden.

Literatur

1. Baggot JD. The pharmacological basis of cardiac drug selection for use in horses. *Equine Vet J* 1995; 19 (Suppl): 97–100.
2. BENCH Study Group. Benazepril in Canine Heart disease. The effect of Benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multi-centre, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 7–18.
3. Berger R, Ditzel P. Therapie von Herz-Kreislauferkrankungen: Der Kampf gegen die Todesursache Nummer Eins. *Dtsch Apothekerzeitung* 1989; 129 (5) 215ff.
4. Bertsche T, Schulz M. Angiotensin receptor antagonists. A clinical-pharmacologic overview. *Med Monatsschr Pharm* 2005; 28: 4–16.
5. Bohn FK. Gibt es eine optimale Therapie der chronischen Herzinsuffizienz? *Tierärztl Umsch* 1996; 51: 647–54.
6. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146–50.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
8. COVE Study Group. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. *J Vet Int Med* 1995; 9: 243–52.
9. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415–72.
10. Fox PR, Sisson D, Moise NS. *Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Saunders 1999.
11. Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 255–61.
12. Fujino K, Sperelakis N, Solaro RJ. Sensitization of dog and guinea pig heart myofilaments to Ca^{2+} activation and the inotropic effect of pimobendan: comparison with milrinone. *Circ Res* 1988; 63: 911–22.
13. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998; 339: 1285–92.
14. Givertz M. Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 2001; 104: E14–18.
15. Glaus T. Herzkrankheiten. In *Praktikum der Hundeklinik*. Suter P, Kohn B, Hrsg. Berlin: Parey 2006; 524–65.
16. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy – a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 90–3.
17. Gottlieb SS, Fisher ML, Pressel MD, Patten RD, Weinberg M, Greenberg N. Effects of intravenous magnesium sulfate on arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 1645–50.

18. Heinzl S. News in cardiology. Reports from the 19th Congress of the European Society for cardiology in Stockholm and from the 70th anniversary of the American Heart association in Orlando. *Med Monatsschr Pharm* 1998; 21: 40–51.
19. Hofmann S. Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ramipril im Vergleich zu Captopril bei der Herzinsuffizienz des Hundes. Diss., Tierärztliche Hochschule Hannover, Fachbereich Veterinärmedizin, 1997.
20. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2001; 90: 218–37.
21. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. *Lancet* 1995; 346: 1403–7.
22. Kato K. Clinical efficacy and safety of pimobendan in treatment of heart failure – experience in Japan. *Cardiology* 1997; 88 Suppl 2: 28–36.
23. Kittleson MD, Kienle RD. Management of heart failure. In: *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Kittleson MD, Kienle RD, eds. St. Louis: Mosby 1998; 149–89.
24. Kleemann R, Le Bobinnec G, Bruyere D, Justus C, Schmidt H. Clinical efficacy of vetmedin in comparison to digoxin for the treatment of congestive heart failure in dogs. *Proceedings of 14th European FECAVA SCIVAC Congress, Bologna, 1998, June 18–21*; 513.
25. Löscher W, Ungemach FR. Kreislaufwirksame Pharmaka. In: *Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren*. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, Hrsg. Berlin: Parey 2006, 150–5.
26. Lombard CW, Jöns O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 249–61.
27. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, Dumont JM, Sead P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223–31.
28. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
29. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468–75.
30. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–9.
31. Pitt B, Chang P, Timmermans PB. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the evaluation of losartan in the elderly (ELITE) trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 693–700.
32. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study-ELITE II. *J Card Fail* 1999; 5: 146–54.
33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
34. Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. White Bear Lake (USA): PharmaVet Publishing 1999; 853.
35. Pouleur H, Gurne O, Hanet C, Balasim H, Van Mechelen H, Charlier AA. Effects of pimobendan (UD-CG 115) on the contractile function of the normal and „postischemic“ canine myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 100–16.
36. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987; 2: 709–11.
37. Rush JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 1459–79.
38. Schille JF. Untersuchungen zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des ACE-Hemmers Ramipril bei Katzen mit Kardiomyopathien und Hypertension. Diss., Freie Universität Berlin, Fachbereich Veterinärmedizin, 2001.
39. Schölkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherogenesis. *Internist (Berl)* 2001; 42: 1219–25.
40. Schütz W. Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K, Hrsg. München: Urban & Fischer 2001; 449–63.
41. Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Goldstein S. Effects of long-term therapy with enalapril on severity of functional mitral regurgitation in dogs with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 768–72.
42. Silver MA. Intermittent inotropes for advanced heart failure: inquiring minds want to know. *Am Heart J* 1999; 138: 191–2.
43. Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SGW, Swift ST, Lee AJ, Corcoran DM, Dukes-McEwan J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 121–30.
44. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
45. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
46. Tilley LP. Krankheiten des Kreislaufsystems. In: *Katzenkrankheiten: Klinik und Therapie*. Kraft W, Dürr U, Hrsg. Hannover: Schaper 1991; 215–44.
47. Tilley LP, Skrodzki M, Trautvetter E. Krankheiten des Kreislaufsystems. In: *Katzenkrankheiten, 5. Aufl.* Kraft W, Dürr UM, Hartmann K, Hrsg. Hannover: Schaper 2003; 593–635.
48. Tobias R, Kersten U. Zur Therapie der Herzinsuffizienz des Hundes mit ACE-Hemmern. *Kleintierprax* 1992; 37: 19–22.
49. Ungemach FR. Behandlung von Hypertonie und Hypotonie. In: *Blutdruck auf den Punkt gebracht*. Egner B, Hrsg. Berlin: Parey 2002, 93–124.
50. Ungemach FR. Diuretika. In: *Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren*. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, Hrsg. Berlin: Parey 2006, 179–88.
51. Ungemach FR. Herzwirksame Pharmaka. In: *Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren*. Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, Hrsg. Berlin: Parey 2006, 131–49.
52. Unger T, Rangoonwala B, Rosenthal J. ACE inhibitor or AT1 antagonist. Is there a differential therapy? *MMW Fortschr Med* 2002; 144: 36–8.
53. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl N): 79–85.
54. van Meel JC, Diederens W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl 2: S1–6.
55. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 2: Beta-blockers. *CMAJ* 2000; 163 (2):188–92.

Dr. Getu Abraham
 Institut für Pharmakologie, Pharmazie und
 Toxikologie
 Veterinärmedizinische Fakultät
 der Universität Leipzig
 An den Tierkliniken 15
 04103 Leipzig
 E-Mail: gabraham@rz.uni-leipzig.de