

Prime esperienze cliniche sull'uso del pimobendan per via endovenosa nell'insufficienza cardiaca acuta del cane



Introduzione e Scopo del lavoro: Il pimobendan è un farmaco inodilatatore, inibitore della fosfodiesterasi III che svolge un'azione sensibilizzante sui canali del calcio, solitamente prescritto nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC). La finalità del presente studio è quella di verificare l'effetto della somministrazione della nuova formulazione iniettabile di pimobendan nel trattamento delle fasi iperacute e più gravi dell'insufficienza cardiaca nel cane.

Materiali e Metodi: Studio clinico descrittivo delle variazioni del quadro radiografico e dei parametri ecocardiografici in tre cani affetti da diverse patologie cardiache, valutati durante la fase di scompenso e dopo terapia diuretica in associazione con pimobendan EV.

Risultati e Discussione: La somministrazione di pimobendan EV in associazione alla terapia diuretica, nella fase acuta dell'insufficienza cardiaca ha determinato il miglioramento delle condizioni cliniche ed emodinamiche dei tre pazienti inclusi nello studio.

Blanca Serrano
DMV

Danitza Pradelli*
DMV, PhD

Claudio Bussadori
DM, DMV, PhD

INTRODUZIONE

La insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa che è stata definita come l'incapacità di apportare sangue in quantità adeguata alle richieste tissutali oppure la capacità di soddisfare tali richieste solamente ad elevate pressioni di riempimento ventricolare¹. Le alterazioni emodinamiche responsabili del quadro clinico di insufficienza cardiaca congestizia sono, nella maggior parte dei casi, conseguenti al sovraccarico volumetrico cronico del ventricolo sinistro (insufficienza mitralica cronica, dotto arterioso persistente) o a disfunzione sistolica (cardiomiopatia dilatativa), ma possono essere anche da sovraccarico volumetrico acuto come conseguenza di incompetenza valvolare acuta, ad esempio in caso di rottura di corda tendinea mitralica o in corso di grave endocardite valvolare. Le alterate condizioni di carico ventricolare e della capacità contrattile intrinseca

Lo studio descrive tre casi clinici nei quali è stato somministrato pimobendan iniettabile in cani affetti da scompenso cardiaco acuto e iperacuto.

miocardica determinano variazioni della curva pressione/volume e riduzione della gittata cardiaca (Legge di Frank-Starling). Ad esempio, nell'insufficienza mitralica l'incompetenza valvolare comporta la mancanza di una "vera" fase di contrazione isovolumetrica, la riduzione del postcarico effettivo e conseguente riduzione del volume telesistolico. Durante il riempimento diastolico ventricolare, l'aumentata pressione atriale si trasmette al ventricolo sinistro aumentando il volume e la pressione di riempimento telediastolico. Tutto ciò indurrebbe un aumento del postcarico se non ci fosse

contemporaneamente la riduzione della resistenza all'eiezione dovuta al rigurgito mitralico che riduce il postcarico durante l'eiezione. Ne risulta l'aumento della larghezza della curva pressione/volume ma il flusso anterogrado effettivo in aorta è ridotto in quanto parte del flusso ritorna all'atrio sinistro aumentandone il volume e generando congestione venosa polmonare.

Nella cardiomiopatia dilatativa compensata, il volume telediastolico è aumentato ma entro certi limiti, il ventricolo riesce a compensare e mantenere una normale gittata sistolica. Nella fase di scompenso, il meccanismo di Frank-Starling è inefficace e l'aumento della pressione telediastolica e dello stress parietale (Legge di Laplace) determina stasi venosa polmonare e conseguente quadro clinico di insufficienza cardiaca congestizia la cui gravità dipende dalla entità delle modificazioni emodinamiche indotte dalla disfunzione sistolica. Nella fase occulta, l'uso del pimobendan si è rivelato efficace nel prolungare il periodo preclinico ed aumentare il tempo di sopravvivenza nel Dobermann².

La complessità dei meccanismi coinvolti e le conseguenze a carico di altri organi, in primis i reni, risultano nell'attivazione di diversi processi regolatori neuroumorali. L'approccio terapeutico farmacologico deve essere volto a contrastare i meccanismi di compenso utili a breve termine ma disfunzionali nel lungo periodo³. In particolare, la terapia deve ridurre il sovraccarico volumetrico delle camere cardiache (farmaci diuretici), deve controllare i meccanismi neuroumorali che si sono attivati (farmaci ACE-Inibitori), deve ridurre la vasoconstrizione periferica (farmaci vasodilatatori) e supportare la contrattilità cardiaca (farmaci inotropo positivi)^{4,5}.

Diversi studi in medicina umana hanno dimostrato come la singola dose di pimobendan somministrata a pazienti con insufficienza cardiaca acuta produca un significativo miglioramento nella funzione ventricolare destra e sinistra grazie all'azione inotropica e lusitropica⁶. In Medicina Veterinaria, oltre ai numerosi studi sul cane^{7,8}, sono disponibili articoli sull'esito del trattamento con pimobendan nell'insufficienza cardiaca di specie diversissime tra loro come il gatto⁹, il pappagallo¹⁰, il pinguino¹¹, il cavallo¹² ed il riccio¹³.

In questo studio, presentiamo l'esperienza degli autori sull'uso del pimobendan nella nuova formulazione iniettabile per il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta in tre cani affetti da cardiopatia.

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio clinico descrittivo realizzato presso la Clinica Veterinaria Gran Sasso di Milano. Tre cani sono stati inclusi. Ciascun paziente è stato sottoposto ad un accurato esame obiettivo generale e particolare. A causa delle difficoltà respiratorie, è stata eseguita una sola radiografia in decubito laterale destro per identificare la causa della dispnea. In presenza di edema polmonare, si è proceduto alla somministrazione di un bolo di furosemide (2 mg/kg EV) associato ad ossigenoterapia. Ciascun esame ecocardiografico è stato eseguito dopo stabilizzazione del paziente (frequenza respiratoria < 30 atti/minuto). Quindi al paziente è stato somministrato pimobendan in un unico bolo endovenoso (0,15 mg/kg) e posto in infusione continua con furosemide (1 mg/kg/h). Dopo sei ore circa dal bolo di pimobendan, sono stati ripetuti sia l'esame radiografico sia l'esame ecocardiografico. Tutti i cani sono stati ricoverati fino al giorno seguente, ad eccezione del paziente con dotto arterioso persistente (PDA) che, il giorno successivo alla terapia medica, è stato sottoposto ad occlusione per via percutanea. Tutti i pazienti sono stati rivalutati mediante esami clinici e strumentali ad una settimana di distanza.

I cani inclusi nello studio sono stati trattati nella fase acuta dello scompenso cardiaco, con l'associazione di furosemide e pimobendan per via endovenosa.

CASI CLINICI

Caso Clinico 1

Cocker maschio di 13 anni, 15 chili di peso corporeo, portato in visita per dispnea e tosse comparsi il giorno precedente. Alla visita generale si rileva: frequenza respiratoria di 80 atti al minuto, frequenza cardiaca di 120 bpm, le mucose esplorabili appaiono congeste, il tempo di riempimento capillare è lievemente ritardato ed il polso femorale è debole. All'auscultazione cardiaca si apprezza un soffio olosistolico di 3/6 con punto di massima intensità sul focolaio mitralico. L'auscultazione dei campi polmonari rivela la presenza di rantoli crepitanti a piccole bolle consonanti. All'esame radiografico (Figura 1) si osserva l'aumento di volume della silhouette cardiaca, la congestione dei vasi polmonari, l'aumento della radiopacità a livello periilare ed il pattern alveolare nei lobi caudali. All'esame ecocardiografico si riscontra il marcato aumento dei diametri telediastolici (EDVI: 171) e telesistolici (ESVI: 120) del ventricolo sinistro, l'aumento del rapporto atrio sinistro-aorta (2,8), la marcata ipocinesia ventricolare sinistra (Figura 2), EPSS aumentato, rigurgito mitralico a direzione centrale e lieve

Lo scompenso cardiaco acuto e iperacuto è una condizione clinica che mette a rischio la sopravvivenza e deve essere trattata tempestivamente.

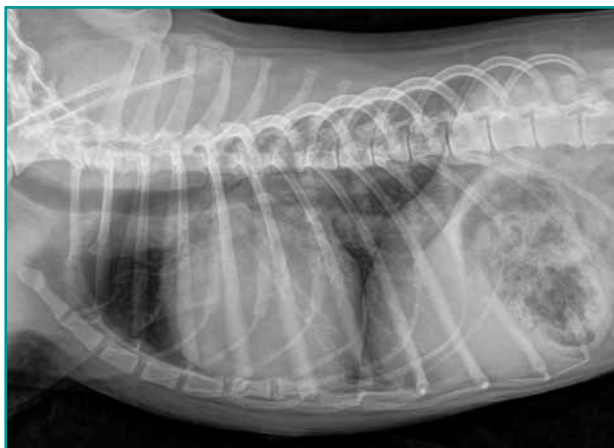


Figura 1 - Esame radiografico latero-laterale. Si osserva l'aumento delle dimensioni della silhouette cardiaca, l'aumento del contatto sternale e delle dimensioni della regione in corrispondenza dell'atrio sinistro, la congestione dei vasi polmonari, l'aumento della radiopacità a livello perillare e la presenza di pattern bronco-alveolare nei lobi caudali.



Figura 3 - Esame radiografico latero-laterale (dopo terapia diuretica associata a pimobendan iniettabile) nel quale si osserva la riduzione della radiopacità dei campi polmonari e l'assenza di infiltrato alveolare diffuso.

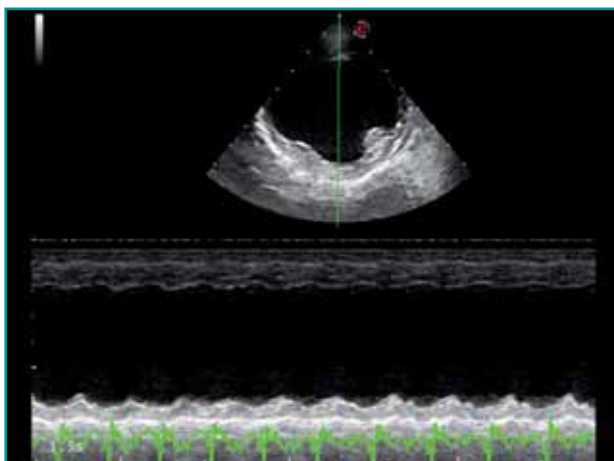


Figura 2 - Scansione M-mode del ventricolo sinistro: si notano l'aumento delle dimensioni della camera ventricolare sinistra e la ridotta mobilità della parete ventricolare e del setto interventricolare.

rigurgito tricuspide. Il quadro ecocardiografico risulta compatibile con miocardiopatia dilatativa. La somministrazione della terapia precedentemente citata ha prodotto la diminuzione progressiva della frequenza respiratoria e cardiaca, associate al miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

L'esame ecocardiografico eseguito a distanza di sei ore dalla somministrazione di pimobendan iniettabile evidenzia il miglioramento dei parametri cardiaci (EDVI: 149; ESVI: 99,3; AS/Ao: 2,7). All'esame radiografico (Figura 3) si nota la riduzione del pattern alveolare e la normalizzazione delle dimensioni dei vasi polmonari. In seguito, il cane venne dimesso con la terapia cardiologica domiciliare (furosemide 2 mg/kg/12h, ACE-inibitore 0,5 mg/kg/12h, pimobendan 0,25 mg/kg/12h) e fu fis-

sata una visita di controllo cardiologico per la settimana successiva.

Alla visita di controllo i proprietari riferirono il miglioramento della qualità di vita del cane. All'esame clinico la frequenza respiratoria è di 40 atti al minuto e la frequenza cardiaca di 130 bpm, l'auscultazione cardiaca rimane invariata mentre il murmure vescicolare si è attenuato. Le radiografie toraciche rilevano moderata radiopacità diffusa dei campi polmonari con vasi polmonari nella norma e la silhouette cardiaca sovrapponibile per dimensioni ai controlli precedenti. All'esame ecocardiografico si osserva un lieve aumento dei parametri volumetrici rispetto a quelli ottenuti nell'esame eseguito dopo la somministrazione di pimobendan iniettabile (EDVI: 168; ESVI: 109; AS/Ao: 2,4).

Cocker in edema polmonare conseguente a cardiomiopatia dilatativa trattato con furosemide e pimobendan per via endovenosa sino alla stabilizzazione clinica del paziente.

Caso Clinico 2

Femmina di Pastore Tedesco di 4 mesi con diagnosi di dotto arterioso persistente, presentata in clinica gravemente dispnoica, tachicardica, con impossibilità a mantenere la stazione e stato stuporoso del sensorio. Mucose pallide. All'auscultazione polmonare rantoli crepitanti a piccole e medie bolle e all'auscultazione cardiaca un soffio continuo di 5/6, craniodorsalmente al focolaio di auscultazione aortico e polmonare.

All'esame radiografico si osserva un pattern alveolare diffuso a tutti i campi polmonari (Figura 4) con grave

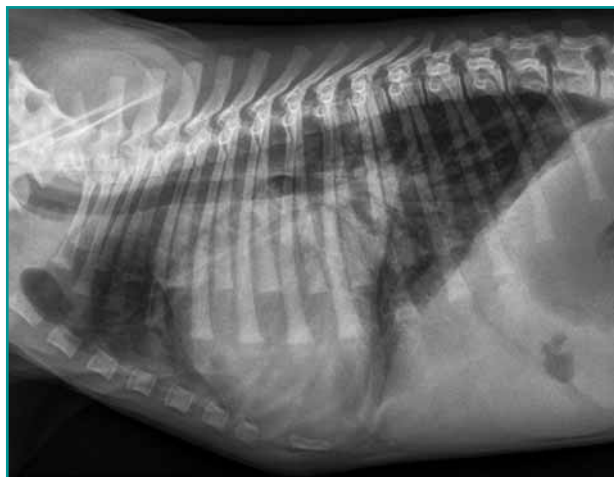


Figura 4 - Esame radiografico latero-laterale di un cane femmina, Pastore Tedesco di 4 mesi. Si osserva l'aumento di dimensioni della silhouette cardiaca, l'aumento di dimensioni della regione in corrispondenza dell'atrio sinistro, la congestione dei vasi polmonari, l'aumento diffuso della radiopacità con infiltrato bronco-alveolare diffuso. In posizione extra-toracica, la bolla gastrica appare estremamente aumentata di volume.

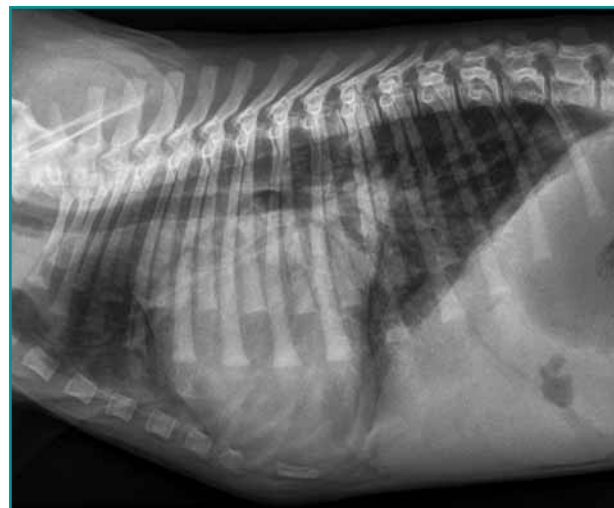


Figura 7 - Esame radiografico latero-laterale di un cane femmina, Pastore Tedesco di 4 mesi, eseguito sei ore dopo l'inizio della terapia diuretica in associazione con furosemide iniettabile. Rispetto alla radiografia precedente si osserva il miglioramento del quadro radiografico.

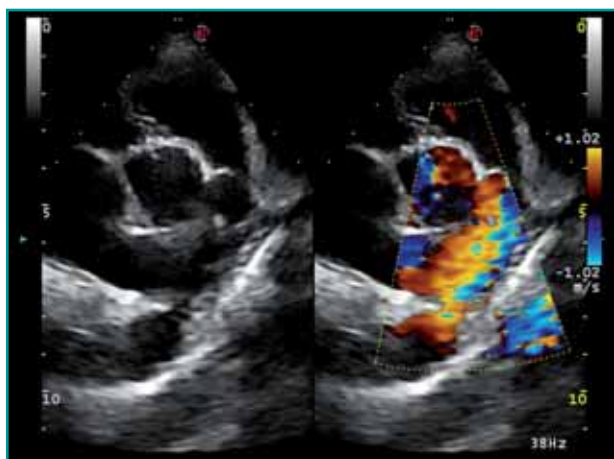


Figura 5 - Immagine ottenuta dalla scansione parasternale sinistra in asse corto craniale ottimizzata per la visualizzazione del dotto arterioso persistente. A destra il Color Doppler conferma la presenza del flusso duttale.

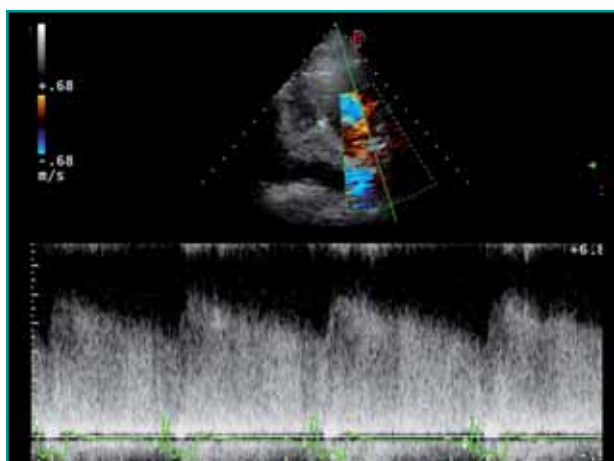


Figura 6 - Scansione parasternale sinistra in asse corto che consente il corretto allineamento del Doppler continuo al flusso duttale.

cardiomegalia generalizzata con VHS (Vertebral Heart Score) aumentato: 12,5. In questo caso la stabilizzazione e la risoluzione della dispnea mediante furosemide in infusione continua e ossigenoterapia ha richiesto un tempo di circa 8 ore. Quando le condizioni del soggetto sono migliorate, tali da consentire un decubito laterale, è stato eseguito un primo esame ecocardiografico (EDVI: 221; ESVI: 102; AS/Ao: 2,1). Le camere cardiache sinistre si presentavano marcatamente dilatate e mostravano una parziale compromissione della funzione sistolica. Venne visualizzata la pervietà del dotto di Botallo con shunt sinistro/destro (Figura 5 e 6). Sei ore dopo l'inizio della terapia, si è osservato il miglioramento del quadro clinico e radiografico (Figura 7). Il giorno successivo si è proceduto all'intervento occlusivo del dotto per via percutanea mediante dispositivo ACDO. Dopo la procedura è stato eseguito un esame radiografico (Figura 8) ed un esame ecocardiografico dove si osservava la diminuzione dei volumi telediastolici (EDVI: 182; ESVI: 101) del ventricolo sinistro ed un'ipocinesia dovuta alla drastica riduzione del precarico. 24 ore dopo il paziente è dimesso con terapia medica: furosemide 1,5 mg/kg/12h, ACE-inibitore 0,25 mg/kg/24h, pimobendan 0,25 mg/kg/12h.

Cucciolo di Pastore Tedesco in edema polmonare conseguente alla pervietà del Dotto di Botallo, trattato con furosemide e pimobendan per via endovenosa sino alla stabilizzazione clinica del paziente, poi si è proceduto alla occlusione dello stesso mediante rilascio del dispositivo ACDO.

Caso Clinico 3

Barboncino, femmina sterilizzata, 13 anni, peso di 3,5 kg. Il proprietario riferisce dispnea e tosse da una settimana peggiorate nelle ultime 24 ore. È in terapia con Amoxicillina da cinque giorni. All'esame clinico il paziente presenta frequenza respiratoria di 56 atti al minuto e frequenza cardiaca di 144 bpm, le mucose sono rosee con tempo di riempimento capillare normale. All'auscultazione cardiaca è udibile un soffio olosistolico di 4/6 con punto di massima intensità apicale sinistro e irradiazione sull'emitorace destro. Alla auscultazione dei campi polmonari si riscontra un aumento del murmure vescicolare. I radiogrammi del torace mostrano aumento della radiopacità nell'area perillare e dei lobi caudali, aumento delle dimensioni dell'ombra cardiaca,

soprattutto della zona corrispondente all'atrio sinistro (Figura 9).

All'esame ecocardiografico si rileva il marcato ispessimento dei lembi mitralici prolassanti in atrio sinistro con rottura di una corda tendinea mitralica di prim'ordine (Figura 10), grave dilatazione atriale sinistra (Figura 11), congestione venosa polmonare, aumento dei volumi telediastolici (EDVI: 146) e telesistolici (ESVI: 92), ipercinesia ventricolare e rigurgito mitralico (Figura 12) e tricuspitale. È stata formulata la diagnosi di insufficienza mitralica grave. La rottura della corda tendinea mitralica, ha determinato l'aumento improvviso della pressione atriale con edema polmonare acuto.

Dopo sei ore di terapia con furosemide e pimobendan EV, è stato eseguito un ulteriore esame ecocardiografico

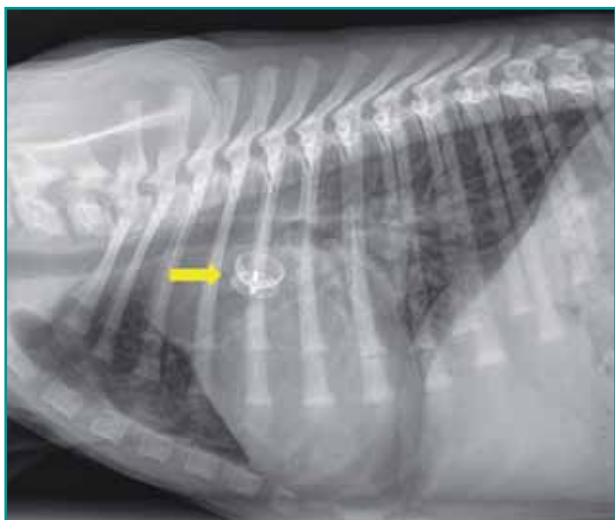


Figura 8 - Esame radiografico latero-laterale eseguito dopo la procedura interventistica di occlusione del dotto arterioso persistente mediante rilascio in situ del dispositivo ACDO (freccia gialla).



Figura 10 - Scansione parasternale destra, asse lungo (S1) che mostra il lembo valvolare mitralico fluttuante nella camera atriale sinistra per la rottura di una corda tendinea mitralica primaria in corso di grave endocardiosi valvolare mitralica. L'atrio sinistro appare aumentato di dimensioni.

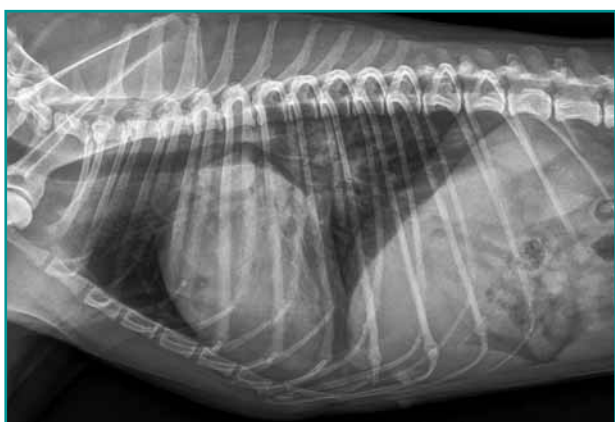


Figura 9 - Esame radiografico latero-laterale di un cane Barboncino, femmina sterilizzata, 13 anni. La silhouette cardiaca appare aumentata di dimensioni, soprattutto in corrispondenza dell'atrio sinistro con dislocazione dorsale della trachea. Inoltre si osserva l'aumento della radiopacità nell'area perillare e nei lobi caudali.



Figura 11 - Scansione Parasternale Destra in Asse Corto Atrio Sinistro/Aorta nella quale appaiono evidenti le dimensioni estremamente aumentate dell'atrio sinistro.

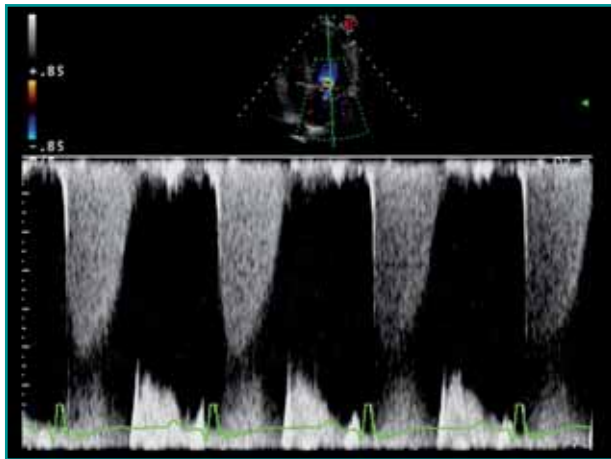


Figura 12 - Doppler continuo che mostra il profilo del flusso rigurgitante mitralico.

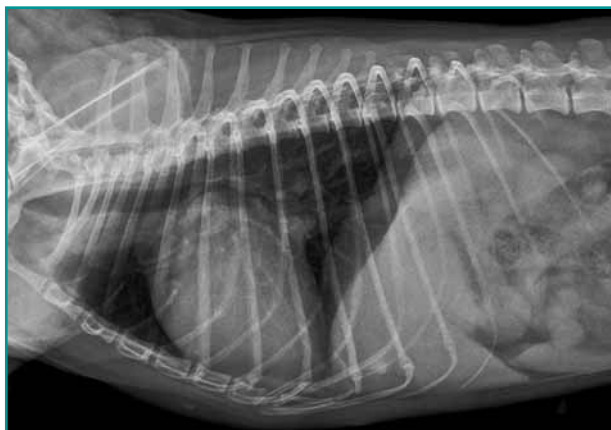


Figura 13 - Esame radiografico latero-laterale di un cane Barboncino, femmina sterilizzata, 13 anni eseguito sei ore dopo l'inizio della terapia diuretica in associazione con furosemide iniettabile. Rispetto alla radiografia precedente si osserva il miglioramento del quadro radiografico complessivo.

che mostrava la riduzione dei volumi ventricolari (EDVI: 120; ESVI: 74) ed il miglioramento della funzione sistolica. L'ultimo esame radiografico di controllo metteva in evidenza la risoluzione dell'edema polmonare (Figura 13). Il giorno successivo il paziente è stato dimesso con la prescrizione di: furosemide 2 mg/kg/12 ore, ACE-inibitore 0,25 mg/kg/12h, pimobendan 0,3 mg/kg/12h. Rivalutato dopo una settimana, presentava i seguenti parametri volumetrici sinistri: EDVI 129; ESVI 80.

Barboncino anziano in edema polmonare conseguente alla rottura di corda tendinea mitralica in corso di grave endocardiosi valvolare mitralica trattato con furosemide e pimobendan per via endovenosa sino alla stabilizzazione clinica del paziente.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I casi riportati in questo studio rappresentano una selezione delle cardiopatie che più frequentemente incontriamo nella pratica clinica come responsabili di quadri di insufficienza cardiaca acuta ed iperacuta. L'edema polmonare acuto è una manifestazione dell'insufficienza cardiaca acuta e secondario all'aumento improvviso delle pressioni venose polmonari. L'aumento repentino della pressione di riempimento del ventricolo sinistro comporta un rapido stravasamento di liquidi dal letto capillare polmonare agli spazi interstiziali ed alveolari. Come già accennato in precedenza, l'obiettivo terapeutico deve essere necessariamente il miglioramento delle condizioni emodinamiche in quanto responsabili dell'espressione clinica e dell'evoluzione della patologia. Il trattamento della insufficienza cardiaca congestizia prevede la somministrazione di un cocktail farmacologico, opportunamente dosato in base all'esito dei monitoraggi strumentali (esame radiografico del torace ed esame ecocardiografico). I dati riportati dalla letteratura internazionale concordano sulla necessità dell'utilizzo dei diuretici dell'ansa come trattamento salvavita. La loro associazione con pimobendan migliora significativamente la qualità della vita dei cani con insufficienza cardiaca.

Importanti studi clinici (VETSCOPE, QUEST)^{10,11} hanno verificato la riduzione della sintomatologia clinica ed il miglioramento della qualità della vita nel gruppo di pazienti affetti da insufficienza mitralica cronica, in terapia diuretica e pimobendan rispetto al gruppo in terapia diuretica associata ad ACE-inibitore. Inoltre i tempi di sopravvivenza nel gruppo in terapia con pimobendan sono stati significativamente superiori rispetto all'altro gruppo^{14,15}.

Nell'uomo, il pimobendan può ridurre i livelli ematici di norepinefrina, del peptide natriuretico atriale e cerebrale e dei mediatori infiammatori come endotelina 1, TNF α , IL1, IL6 che sono rilasciati in corso di insufficienza cardiaca cronica¹⁶⁻¹⁸. In medicina umana l'uso di farmaci appartenenti alla famiglia del pimobendan, come protocollo preoperatorio in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra severa, si è rivelato efficace nel ridurre la mortalità ed il rischio di sviluppare la sindrome di bassa portata cardiaca ottimizzando i parametri cardiaci¹⁹. I miglioramenti della funzione ventricolare sono almeno in parte riferibili all'effetto inotropo, lusitropo e vasodilatatore del pimobendan²⁰. La riduzione del precarico e l'effetto inotropo positivo diminuiscono lo stress parietale e spostano la relazione pressione/volume del ventricolo sinistro verso volumi di precarico minori migliorando la portata cardiaca anterograda. Nei pochi casi inclusi nello studio, abbiamo ottenuto la stabilizzazione dei pazienti ed il miglioramento della loro qualità di vita.

In conclusione, anche nel cane, il trattamento della fase acuta dell'insufficienza cardiaca è affidato ad una politerapia i cui cardini sono rappresentati dalla furosemide e dal pimobendan, somministrato a bolo EV. Principale limite di questo studio è il numero limitato di pazienti e la mancanza di un gruppo di controllo che non hanno consentito di giungere a conclusioni statisticamente significative.

Il cocktail farmacologico comunemente utilizzato nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia acuta deve essere dosato in base all'esito dei monitoraggi strumentali (esame radiografico, esame ecocardiografico). Nei pochi casi trattati, l'associazione furosemide-pimobendan ha migliorato la sintomatologia clinica.

PUNTI CHIAVE

- Lo scompenso cardiaco acuto e iperacuto è una condizione clinica che deve essere trattata tempestivamente con una associazione di farmaci.
- Lo studio descrive l'effetto del trattamento con furosemide e pimobendan iniettabile in tre cani affetti da scompenso cardiaco acuto e iperacuto.
- Nei pochi casi trattati, l'associazione furosemide e pimobendan ha migliorato il quadro clinico e strumentale.

First clinical experiences on the use of pimobendan intravenously in acute heart failure in dogs

Summary

Background: Pimobendan is an inodilator drug, inhibitor of the phosphodiesterase III, which plays a sensitizing activity on calcium channels. It is usually prescribed for the treatment of chronic heart failure (CHF). The objective of this study is to verify the effect of the use of the new injectable formulation of pimobendan in the treatment of hyperacute and severe congestive heart failure in dogs.

Material and Methods: Descriptive clinical study performed in three patients with heart diseases assessed during the acute congestive heart failure and after diuretic therapy in combination with pimobendan EV.

Results and conclusions: The use of pimobendan EV in association with diuretic therapy in the acute phase of congestive heart failure resulted in the improvement of clinical signs in three patients of the study, as a consequence of the hemodynamic improvement.

BIBLIOGRAFIA

1. Santilli R, Bussadori C, Borgarelli M. Manuale di cardiologia del cane e del gatto. Elsevier, 1ª Edizione, 2012:147
2. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR *et al.* Efficacy of Pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the protect study). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26:1337-1349, 2012.
3. DeFrancesco TC. Management of cardiac emergencies in small animals. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice* 43:817-842, 2013.
4. Endoh M, Hori M. Acute heart failure: Inotropic agents and their clinical uses. *Expert opinion on pharmacotherapy* 7:2179-2202, 2006.
5. Haggstrom J, Lord PF, Hoglund K *et al.* Short-term hemodynamic and neuroendocrine effects of pimobendan and benazepril in dogs with myxomatous mitral valve disease and congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27:1452-1462, 2013.
6. Ishiki R, Ishihara T, Izawa H *et al.* Acute effects of a single low oral dose of pimobendan on left ventricular systolic and diastolic function in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 35:897-905, 2000.
7. Boyle KL, Leech E. A review of the pharmacology and clinical uses of Pimobendan. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* 22:398-408, 2012.
8. Suzuki S, Ishikawa T, Hamabe L *et al.* The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25:244-250, 2011.
9. Reina-Doreste Y, Stern JA, Keene BW *et al.* Case-control study of the effects of Pimobendan on survival time in cats with hypertrophic cardiomyopathy and congestive heart failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 245:534-539, 2014.
10. Guzman DS, Beaufre H, KuKanich B *et al.* Pharmacokinetics of single oral dose of Pimobendan in hispaniolan amazon parrots (*Amazona ventralis*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 28:95-101, 2014.
11. McNaughton A, Frasca S, Jr., Mishra N, *et al.* Valvular dysplasia and congestive heart failure in a juvenile african penguin (*Spheniscus demersus*). *Journal of the Zoo Wild Medicine* 45:987-990, 2014.
12. Afonso T, Giguere S, Rapoport G *et al.* Cardiovascular effects of Pimobendan in healthy adult horses. *Equine Veterinary Journal*, 2015.
13. Delk KW, Eshar D, Garcia E, Harkin K. Diagnosis and treatment of congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy in a hedgehog. *Journal of Small Animal Practice*. 55:174-177, 2014.
14. Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, *et al.* Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: The quest study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22:1124-1135, 2008.
15. Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*. 42:249-261, 2006.
16. Matsumori A, Nunokawa Y, Sasayama S. Pimobendan inhibits the activation of transcription factor nf-kappab: A mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase. *Life Science*. 67:2513-2519, 2000
17. Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, *et al.* Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis. *Journal of American College Cardiology*. 33:1400-1407, 1999.
18. Kawano H, Arakawa S, Satoh O, *et al.* Effect of pimobendan in addition to standard therapy for heart failure on prevention of readmission in elderly patients with severe chronic heart failure. *Geriatrics & gerontology international*. 14:109-114, 2014.
19. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, *et al.* Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Experimental and clinical cardiology*. 17:125-130, 2012.
20. Hamabe L, Kawamura K, Kim SM, *et al.* Comparative evaluation of calcium-sensitizing agents, pimobendan and sch00013, on the myocardial function of canine pacing-induced model of heart failure. *Journal of Pharmacology Science*. 124:386-393, 2014.