

## 犬の僧帽弁閉鎖不全症に対するプラバスタチンの効果

有田申二<sup>1), 2)†</sup>有田 昇<sup>1)</sup>日笠喜朗<sup>2)</sup>

1) 広島県 開業 (有田総合動物病院: 〒739-0147 東広島市八本松西 1-14-6)

2) 鳥取大学農学部 (〒680-8553 鳥取市湖山町南 4-101)

(2013年11月3日受付・2014年2月12日受理)

## 要 約

僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する一般的治療を実施中の犬 14 症例をプラバスタチン (PS) 経口投与群 7 頭と PS 非投与 (対照) 群 7 頭に無作為に振り分け, PS 投与群の治療効果について検討した. その結果, PS 投与群では対照群と比べて心拍数の低下, 左室 Tei index の低下, 1 回拍出量の増加及び肺高血圧症の改善を招来し, 慢性心不全を改善させた. 本研究は, MR 犬への PS 追加投与が有効な治療法となることを示した最初の報告である.

——キーワード: 慢性心不全, 犬, 僧帽弁閉鎖不全症, プラバスタチン.

-----日獣会誌 67, 506~511 (2014)

スタチンは 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬であり, コレステロール合成経路であるメバロン酸経路において HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより血中コレステロール値を低下させる薬剤である [1]. スタチンはこのコレステロール低下作用以外にもレニン・アンジオテンシン系の抑制作用や抗炎症作用及び抗酸化作用が報告されており [1], 人医領域では心不全改善効果が期待されている. その作用機序は HMG-CoA 還元酵素を阻害することにより, コレステロール合成経路のファルネシルピロリン酸などの中間代謝産物を抑制することで, コレステロール低下に依存しない多面的効果を有する [1]. さらに, スタチンはメバロン酸経路を抑制することにより PI3 キナーゼ Akt 経路を活性化させる [1]. その結果, 内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) を活性化させ, 一酸化窒素 (NO) の産生を増加させる [2].

スタチンの中でプラバスタチン (PS) は, 人心筋細胞での NO 産生増加とエンドセリン-1 (ET1) 産生を減少させ心筋保護効果を示した [3]. 自然発症高血圧ラットにおいては, PS 投与により心臓アンジオテンシン II 発現レベルを減少させた [4]. 加えて, マウスの圧負荷実験では心臓リモデリングを抑制したと報告されている [5]. 人医領域では, PS は冠動脈心疾患を予防し [6], 心臓移植患者の予後を改善する効果が認められ [7], 心房細動にも効果的であったと報告されている [8]. これ

ら基礎実験や人の臨床試験から, PS の循環器に及ぼす多面的効果が示唆されている.

最近, 筆者ら [9] は正常犬における各種循環パラメータに及ぼす PS の影響を検討したところ, PS が左室拡張能亢進作用と左房圧減少作用を示すことを明らかにし, 左室拡張能の低下や左房圧の上昇を示す犬の心不全治療薬としての PS の有用性を示唆した. しかし, 心不全を呈した僧帽弁閉鎖不全症 (MR) 犬における PS の影響を調べた報告はない. そこで本研究では, MR 犬に対する PS の治療効果を検討し, 良好な成績を得たので報告する.

## 材料及び方法

**供試動物:** 飼い主が所有する International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) II 及び American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) ステージ C [10] を呈した MR 犬 14 症例を用いた. 全頭ともすでに MR 治療中で, 無作為にコントロール (Cont) 群 7 頭 (PS 非投与群) と PS 群 7 頭の 2 群に振り分けた. Cont 群と PS 群のベースライン時の概要は表 1 に示した.

**薬剤投与:** 治療薬は表 1 に示した薬剤を投与しており, PS 群ではこれまでの治療薬に加えて, PS (プラバスタチン Na 塩錠, 田辺三菱製薬(株), 大阪) 1mg/kg を 1 日 1 回で 4 週間, 毎日, 経口投与した. なお, 本研究

† 連絡責任者: 有田申二 (有田総合動物病院)

〒739-0147 東広島市八本松西 1-14-6

☎ 082-428-2051 FAX 082-428-2253

E-mail: qq645h939@image.ocn.ne.jp

表1 ベースライン時の僧帽弁閉鎖不全症犬の概要

	Control群 (n = 7)	PS群 (n = 7)
犬種(頭)	雑種:5 マルチーズ:1 シーザー:1	雑種:4 マルチーズ:2 シーザー:1
年齢(歳)	11.3 ± 1.4	11.6 ± 1.5
性別(雄/雌)	4/3	4/3
体重(kg)	6.8 ± 3.3	7.4 ± 4.4
ISACHC心機能分類	II	II
ACVIMステージ分類	C	C
PH/TR併発(頭)	4/5	3/4
PS投与前までの 治療期間(日)	29.1 ± 1.1	27.3 ± 2.1
臨床症状(頭)		
発咳	7	7
運動不耐性	7	7
失神	1	1
併用薬(頭/投与量:mg/kg BID)		
ACE阻害薬		
アラセプリル	4/2.2 ± 0.3	3/2.2 ± 0.5
エナラプリル	2/0.6 ± 0.1	3/0.5 ± 0.2
ベナゼプリル	1/0.5	1/0.4
ピモベンダン	7/0.24 ± 0.1	7/0.24 ± 0.1
オメガ3脂肪酸*	1	2

平均±標準偏差 PS: プラバスタチン PH: 肺高血圧症  
TR: 三尖弁閉鎖不全症 BID: 1日2回  
\*: 1日1回1カプセル投与

におけるPSの投与量と投与期間は、人為的な心筋梗塞犬の実験と人の臨床研究 [11, 12] 及び筆者ら [9] の健康犬における基礎研究において、PSの効果が明らかに認められた用量を参考にして、決定した。PS投薬前と投薬4週間後には一般身体検査、一般血液検査、血液生化学検査、血圧測定及び心エコー検査を実施した。また、試験前及び試験中における併用薬は、両群とも用法用量をまったく変更しないで投与した。

**血液生化学検査:** 血中尿素窒素 (BUN) 濃度、クレアチニン (CRE) 濃度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性、総ビリルビン (TBIL) 濃度、アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性、クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) 活性、無機リン (IP) 濃度、総コレステロール (TCHO) 濃度、トリグリセライド (TG) 濃度、血漿ナトリウム (Na)、カリウム (K) 及びクロール (Cl) 濃度は、ドライケミストリー法 (富士ドライケム 3500V, 富士フィルムメディカル株, 東京) にて測定した。血清の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (NT-proBNP) 濃度は、アイデックスラボラトリーズ株 (東京) にてマイクロプレート ELISA 法で測定した。心房性ナトリウム利尿ポリペプチド (ANP) 濃度は、福山臨床検査センター株 (広島)

にてCLEIA法で測定した。高比重リポ蛋白コレステロール (HDL) 濃度と低比重リポ蛋白コレステロール (LDL) 濃度はモノリス株 (東京) にて酵素法で測定した。なお、ANP濃度、HDL及びLDL濃度はPS群のみ測定した。

**心臓超音波検査と各種循環パラメータ:** 平均血圧 (MAP) は、全自動電子血圧計 (ダイナマップ 8300, CRITIKON, U.S.A.) を用い、オシロメトリック法にて測定した。心エコー検査は超音波機器 (Prosound  $\alpha$  7, 日立アロカメディカル株, 東京) を用いて、心拍数 (HR) は心エコーによる心電図にて測定した。

Mモード法は右横臥位にて左室長軸流出路像から左心房/大動脈径比 (LA/Ao) を測定した。左室短軸像から左室内径短縮率 (FS), 左室駆出率 (EF), 拡張末期中隔壁厚 (IVSd), 拡張末期左室内径 (LVIDd), 拡張末期左室自由壁厚 (LVPWd), 収縮末期中隔壁厚 (IVSs), 収縮末期左室内径 (LVIDs) 及び収縮末期左室自由壁厚 (LVPWs) を測定した。

バルストブラ法は左側横臥位にて、左室流入波形において拡張早期波 (E波), 心房収縮期波 (A波), E波とA波の比 (E/A), E波減速時間 (DecT) を測定した。また、心尖部五腔断面においてサンプルボリュームを大動脈弁直下に置き、左室流出路断面積 (CSA), 大動脈血流速 (AEV), 流速積分値 (TVI) を測定し、1回拍出量 (SV) 及び心拍出量 (CO) を計測した。このSVとCOは体重1kg当たりの値として算出した。さらに、四腔断面での左室流入血流終了から再流入開始までの時間をa時間、心尖部五腔断面像による左室駆出血流の開始から終了までをb時間として、Tei index = (a - b)/bにて左室Tei indexを求めた [13]。同様に右室Tei indexも、三尖弁流入血流終了から再流入開始までの時間と心基部短軸像による右室駆出血流開始から終了までを求めて測定した [13]。

連続波ドブラ法を用いて、四腔断面にて収縮期僧帽弁最高逆流速 (MRmax) と収縮期三尖弁最高逆流速 (TRmax) を測定した。収縮期肺動脈圧 (sPA) は、簡易ベルヌーイ式を用いて  $4 \times (TRmax)^2$  から圧較差を求め、この値に推定右房圧の10mmHgを加算して算出し、sPAが30mmHg以上でPHとした [14]。

組織ドブラ法では、心尖部四腔像における僧帽弁輪部中隔側にサンプルボリュームを置き、僧帽弁輪部運動速波形から拡張早期波 (Em) と心房収縮期波 (Am) を測定し、EmとAmの比 (Em/Am) を求めた。また、左室流入波形でのE波とEmとの比 (E/Em) も求めた。左室短軸像では左室後壁の心内膜側の速度 (Vend) と心外膜側の速度 (Vepi) を計測し、その差を2点間の距離で除することにより心筋速度勾配 (MVG) を算出した [15]。MVGは収縮中期 (MVGs), 拡張早期 (MVGe)

僧帽弁閉鎖不全症に対するプラバスタチンの効果

表2 各種循環パラメータの測定値

	Control群		PS群	
	Pre	Post	Pre	Post
MAP (mmHg)	98.6 ± 7.3	99.0 ± 7.9	97.0 ± 10.1	100.0 ± 8.2
HR (bpm)	140.4 ± 11.6	137.4 ± 10.6	138.9 ± 16.8	126.9 ± 6.5 <sup>*†</sup>
LA/Ao	1.98 ± 0.31	1.93 ± 0.35	1.96 ± 0.35	1.77 ± 0.17 <sup>*</sup>
FS (%)	41.2 ± 4.9	47.5 ± 7.6 <sup>**</sup>	42.6 ± 4.1	47.3 ± 6.4 <sup>**</sup>
EF (%)	79.3 ± 5.1	83.7 ± 7.2 <sup>**</sup>	80.8 ± 4.1	84.8 ± 5.5 <sup>**</sup>
LVIDd (mm)	24.2 ± 5.5	24.6 ± 5.0	28.8 ± 8.5	27.4 ± 7.9 <sup>**</sup>
LVIDs (mm)	14.2 ± 3.2	12.9 ± 3.1 <sup>*</sup>	16.6 ± 5.1	14.5 ± 4.7 <sup>**</sup>
E波 (cm/s)	71.7 ± 24.9	66.7 ± 20.3	82.1 ± 18.6	75.2 ± 15.5
A波 (cm/s)	74.5 ± 19.2	70.8 ± 16.3	66.1 ± 26.8	66.3 ± 25.2
E/A	0.98 ± 0.33	0.96 ± 0.28	1.54 ± 1.01	1.37 ± 0.77
DecT (ms)	85.7 ± 13.7	93.4 ± 18.9	89.1 ± 28.0	106.3 ± 22.4
CO (ml/min/kg)	85.7 ± 42.5	99.0 ± 46.0 <sup>*</sup>	96.1 ± 21.3	129.3 ± 21.3 <sup>**</sup>
SV (ml/kg)	0.63 ± 0.3	0.72 ± 0.3 <sup>*</sup>	0.87 ± 0.3	1.08 ± 0.3 <sup>*†</sup>
左室Tei index	0.54 ± 0.06	0.46 ± 0.09 <sup>**</sup>	0.57 ± 0.14	0.31 ± 0.15 <sup>**†</sup>
右室Tei index	0.42 ± 0.17	0.41 ± 0.16	0.59 ± 0.25	0.40 ± 0.16 <sup>**</sup>
MRmax (cm/s)	404 ± 170	410 ± 179	396 ± 103	423 ± 128
TRmax (cm/s)	303 ± 129	274 ± 128	322 ± 90	152 ± 57 <sup>*</sup>
sPA (mmHg)	51.2 ± 33.1	44.3 ± 30.5	54.0 ± 21.1	20.2 ± 6.7 <sup>*‡</sup>
Em (cm/s)	6.6 ± 1.1	7.2 ± 1.6	6.7 ± 1.1	7.5 ± 1.1 <sup>*</sup>
Am (cm/s)	7.9 ± 2.3	7.6 ± 2.3	7.4 ± 1.3	6.9 ± 1.9
Em/Am	0.90 ± 0.28	0.98 ± 0.19	0.91 ± 0.19	1.15 ± 0.30
E/Em	10.9 ± 3.8	9.4 ± 3.2 <sup>**</sup>	12.4 ± 2.6	10.1 ± 2.1 <sup>**</sup>
MVGs (s)	2.16 ± 0.98	2.57 ± 1.43	1.81 ± 0.31	2.76 ± 0.81
MVGe (s)	- 2.61 ± 1.59	- 2.12 ± 1.31	- 1.87 ± 0.65	- 3.26 ± 0.61 <sup>*</sup>
MVGa (s)	- 1.74 ± 1.17	- 1.43 ± 0.83	- 1.25 ± 1.22	- 1.90 ± 0.97

平均±標準偏差 MAP:平均血圧 HR:心拍数 LA/Ao:左心房大動脈径比 FS:左室内径短縮率 EF:左室駆出率  
LVIDd:拡張末期左室内径 LVIDs:収縮末期左室内径 E波:拡張早期波 A波:心房収縮期波 E/A:E波とA波の比  
DecT:E波減速時間 CO:心拍出量 SV:1回拍出量 MRmax:僧帽弁最高逆流速度 TRmax:三尖弁最高逆流速度  
sPA:収縮期肺動脈圧 Em:拡張早期波(僧帽弁輪部運動速波形) Am:心房収縮期波(僧帽弁輪部運動速波形)  
Em/Am:EmとAmの比 E/Em:E波とEmの比 MVGs:収縮中期心筋速度勾配 MVGe:拡張早期心筋速度勾配  
MVGa:心房収縮期心筋速度勾配

\*:P<0.05 \*\*:P<0.01 vs Pre †:P<0.05 ‡:P<0.001 vs Control群 Post

及び心房収縮期(MVGa)にて計測した。各心エコーパラメータの測定は、少なくとも3回繰り返し行い、その平均値をデータに採用した。

**統計分析:**各データを平均±標準偏差で示した。Cont群ではMRの治療開始から29.1±1.1日目を、PS群では27.3±2.1日目をPreとし、両群ともその4週間後をPostとした。各群ともPreとPost間の比較はPaired t-testにて検定した。両群におけるPre値間またはPost値間は分散分析を行い、等分散の場合はその平均値をStudent's t-testにより解析した。不等分散の場合は、Mann-Whitney検定を行った。いずれの検定でもP<0.05を有意差ありと判定した。

### 成 績

各種循環パラメータの測定値は表2に示した。Cont群とPS群間のPre値の比較やPS投与前までの治療期間に有意差はなかった。PS治療中に腎・肝機能などの血液検査値の異常や副作用は確認されず、両群とも発咳

などの心不全症状の改善がみられ、PS群では失神回数の減少が認められた。

HRとLA/Aoは、Cont群ではPreとPost間に有意差はなかったが、PS群では有意に低下した。また、Post値間の比較においてPS群のHRはCont群に対し有意に低下した。MAPは両群ともPreとPost間の有意差は認められなかった。FS、EFは両群ともPreに対して有意に増加した。LVIDdはCont群では有意差が認められなかったが、PS群ではPreに対し有意に減少した。LVIDsは両群ともPreに対し有意に減少した。IVSd、LVPWd、IVSs及びLVPWsは両群ともPreと比べ有意差はなかった。E波、A波、E/A及びDecTは両群ともPreに対して有意差はなかった。

COとSVは両群ともPreに対し有意に増加し、SVのPost値はPS群がCont群に対して有意に高値を示した。左室Tei indexは両群ともPreと比べ有意に低下し、Post値間の比較はCont群に対して有意に低下した。右室Tei indexは、Cont群ではPreとPost間に有意差は

表3 血液生化学検査

	Control群		PS群	
	Pre	Post	Pre	Post
NT-proBNP (pmol/l)	2437 ± 1202	2217 ± 1265	2810 ± 2437	1876 ± 1954
TCHO (mg/dl)	193.7 ± 29.8	194.4 ± 25.8	225.7 ± 77.8	190.7 ± 45.8
TG (mg/dl)	66.0 ± 21.0	77.7 ± 36.3	93.4 ± 48.9	76.6 ± 35.3
CPK (IU/l)	83.0 ± 25.5	81.9 ± 13.8	65.0 ± 10.6	67.0 ± 16.3

平均 ± 標準偏差

なかったが、PS群では有意に低下した。MRmaxは両群ともPreに対して有意差はなく、TRmaxとsPAはCont群では有意差はなかったが、PS群ではPreと比べ有意に減少した。また、sPAのPost値間の比較はPS群がCont群に対して有意に減少した。EmはCont群では有意差はなく、PS群ではPreと比べ有意に上昇した。AmとEm/Amは両群ともPreに対して有意差はなかった。E/Emは両群ともPreに対して有意に減少した。MVGeはCont群では有意差はなく、PS群ではPreと比べ有意に上昇した。MVGsとMVGaは両群ともPreに対して有意差はなかった。

血液生化学検査の一部は表3に示した。NT-proBNP濃度のPre値は両群とも高値を示していたが、両群ともPreに対して有意差はなかった。TCHO、TG濃度及びCPK活性は両群ともPreに対し有意差はなかった。BUN、CRE、AST、ALT、TBIL、ALP、IP、Na、K及びCl値は、両群とも基準範囲内の変動でPreと比べ有意差はなかった。PS群のANP濃度はPre (107.9 ± 99.8pg/ml) で著しく高値を示したが、Post (60.8 ± 43.9pg/ml) との有意差は認められなかった。PS群のHDLC濃度は、Pre (203.3 ± 61.5mg/dl) とPost (171.1 ± 27.8mg/dl) 間の有意差はなかった。LDLC濃度もPre (26.0 ± 11.2 mg/dl) とPost (15.3 ± 10.6mg/dl) 間で有意差はなかった。

## 考 察

MR犬において、HR増加とPHは予後悪化因子であると同時に [16, 17]、一般的に逆流量の増加に伴ってSVは減少する。しかし、PS群はHR、左室Tei index及びsPAがCont群よりも有意に低下し、SVは有意な増加が認められた。このことからMR犬へのPS追加投与は、非投与群と比較して心不全改善効果を強めた。加えて、総合的心機能を評価する左室Tei indexの低下も [13]、左室機能の改善を反映したといえる。そしてSV増加作用は、PSのeNOS由来NO [2] とRhoキナーゼ抑制効果による末梢動脈拡張作用 [18] による後負荷軽減によるものと推察された。また、SVの増加に伴ってCOは上昇するが、今回COの有意差がみられなかったのはHRが低下したためと思われた。HRの低下は、

PSのAng IIの作用をブロックすることによる交感神経興奮の抑制に起因した可能性がある [1, 4]。sPAの減少は、Rhoキナーゼ抑制効果による肺動脈拡張作用 [18] によるものと推察された。また、人医領域ではeNOSの発現低下 [19] とET1の発現亢進 [20] による肺動脈収縮がPHの病因の一つであることが明らかにされているが、PSによるeNOS活性化 [2] とET1発現の減少 [3] が肺血管の収縮を抑制し、sPAを減少させた可能性もある。sPAの減少は、右室後負荷の低下から右室機能の改善をもたらす。そのため右室Tei indexはPreと比べ有意に低下したと思われた。また、右室機能の改善及びSVとCOの増加により、PS群の失神回数は減少したと推察された。

PS群ではPreと比較し、LA/AoとLVIDdは有意に減少し、EmとMVGeは有意に増加した。しかしCont群ではこれらのパラメータの有意差は認められなかった。MR犬においてLA/AoとLVIDdの増加は死亡予測因子であるが [16, 21]、PSは予後を改善する可能性がある。Emは拡張能と相関関係にあり [22]、左室拡張能低下に伴って減少する。MVGeは心筋組織の拡張期伸展を定量化した検査であり [15]、EmとMVGeの増加はPSによる左室拡張能亢進作用を示唆し、健康犬における結果と一致した [9]。この作用機序は、PSのeNOS由来NO [2] により心筋弛緩作用が発揮されたためと [23]、心筋リモデリング抑制作用 [1] によるものと推察された。

両群ともに、Preと比べFS、EF、CO及びSVの有意な増加とLVIDs、左室Tei index及びE/Emの有意な低下が認められた。FS、EF、CO及びSVの増加とLVIDsの減少は両群において左室収縮能の亢進を示唆する。E/Emは左房圧や左室充満圧を推定でき [24]、左房圧減少と同時にE/Emは低下することが報告されている [25]。つまり、両群とも左房圧の低下と左室拡張能亢進したと判断できる。これらの作用機序は、一般的治療薬であるACE阻害薬とピモベンダンの動脈拡張作用による前負荷と後負荷の軽減及びピモベンダンの強心作用により、左室心機能の改善がみられたと推察された。

PS投与群では、PSを使用したにもかかわらずTG、

TCHO, LDLC 及び HDLC 濃度の有意差はなかった。その理由として、PS はもともと TG 濃度にあまり影響を与えないことと、今回検討した犬が高脂血症ではなかったことが原因と考えられる。つまり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は血中からの LDLC 取り込みを促進することで血中コレステロールを低下させるが [26]、正常な犬では人と違い LDLC は僅かしかないので、TCHO 濃度の有意な減少はなかったと推察した [27]。

結論として ISACHC II 及び ACVIM ステージ C の MR 犬に対して、標準的治療に PS の追加投与は血圧を低下させず、HR の低下、左房圧の低下、左室収縮能の亢進、左室拡張能の亢進、PH の改善及び SV の増加を招来し、慢性心不全を改善させた。したがって、MR 犬への PS の投与は心機能改善に有効であることが示された。ただし、本研究では比較的少数例であるため、多数例における長期投与の検討がさらに必要かもしれない。

### 引用文献

- [1] Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL : Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol*, 51, 415-426 (2008)
- [2] Rikitake Y, Liao JK : Rho GTPases, statins, and nitric oxide, *Circ Res*, 97, 1232-1235 (2005)
- [3] Verma S, Rao V, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Miriuka S, Li RK : Novel cardioprotective effects of pravastatin in human ventricular cardiomyocytes subjected to hypoxia and reoxygenation: beneficial effects of statins independent of endothelial cells, *J Surg Res*, 119, 66-71 (2004)
- [4] Herring N, Lee CW, Sunderland N, Wright K, Paterson DJ : Pravastatin normalises peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in the spontaneously hypertensive rat, *J Mol Cell Cardiol*, 50, 99-106 (2011)
- [5] Zhao H, Liao Y, Minamino T, Asano Y, Asakura M, Kim J, Asanuma H, Takashima S, Hori M, Kitakaze M : Inhibition of cardiac remodeling by pravastatin is associated with amelioration of endoplasmic reticulum stress, *Hypertens Res*, 31, 1977-1987 (2008)
- [6] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial, *Lancet*, 368, 1155-1163 (2006)
- [7] Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA : Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation, *N Engl J Med*, 333, 621-627 (1995)
- [8] Komatsu T, Tachibana H, Sato Y, Ozawa M, Kunugida F, Orii M, Nakamura M : Long-term efficacy of upstream therapy using angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in combination with antiarrhythmic agents for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation, *Int Heart J*, 50, 465-476 (2009)
- [9] Arita S, Arita N, Hikasa Y : Effect of pravastatin on echocardiographic circulation parameters in dogs, *J Vet Med Sci*, 76, 481-489 (2014)
- [10] Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R : Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease, *J Vet Intern Med*, 23, 1142-1150 (2009)
- [11] Ichihara K, Satoh K, Abiko Y : Influences of pravastatin and simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on myocardial stunning in dogs, *J Cardiovasc Pharmacol*, 22, 852-856 (1993)
- [12] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, Manes C, Fischer D, de Groot K, Fliser D, Fauler G, Marz W, Drexler H : Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans, *Circulation*, 111, 2356-2363 (2005)
- [13] Tei C : New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function, *J Cardiol*, 26, 135-136 (1995)
- [14] Steele JL, Henik RA : Pulmonary Hypertension, *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*, King LG, et al eds, 498-504, Saunders, St. Louis (2004)
- [15] Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hiramasa M, Yamagishi M : Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique, *J Am Coll Cardiol*, 26, 217-223 (1995)
- [16] Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A : Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease, *J Vet Intern Med*, 22, 120-128 (2008)
- [17] Bach JF, Rozanski EA, MacGregor J, Betkowski JM, Rush JE : Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*, 20, 1132-1135 (2006)
- [18] Shimokawa H, Takeshita A : Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 1767-1775 (2005)
- [19] Giaid A, Saleh D : Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension, *N Engl J Med*, 333, 214-221 (1995)
- [20] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ : Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension, *N Engl J Med*, 328, 1732-1739 (1993)
- [21] Moonarmart W, Boswood A, Luis Fuentes V, Brodbelt D, Souttar K, Elliott J : N-terminal pro B-type

- natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease, *J Small Anim Pract*, 51, 84-96 (2010)
- [22] Hori Y, Kunihiro S, Kanai K, Hoshi F, Itoh N, Higuchi S : The relationship between invasive hemodynamic measurements and tissue Doppler-derived myocardial velocity and acceleration during isovolumic relaxation in healthy dogs, *J Vet Med Sci*, 71, 1419-1425 (2009)
- [23] Brunner F, Maier R, Andrew P, Wolkart G, Zechner R, Mayer B : Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury in mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric oxide synthase, *Cardiovasc Res*, 57, 55-62 (2003)
- [24] Teshima K, Asano K, Sasaki Y, Kato Y, Kutara K, Edamura K, Hasegawa A, Tanaka S : Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation, *J Vet Med Sci*, 67, 1207-1215 (2005)
- [25] Suzuki S, Ishikawa T, Hamabe L, Aytemiz D, Huai-Che H, Fukushima R, Machida N, Tanaka R : The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation, *J Vet Intern Med*, 25, 244-250 (2011)
- [26] Berkhout TA, Simon HM, Jackson B, Yates J, Pearce N, Groot PH, Bentzen C, Niesor E, Kerns WD, Suckling KE : SR-12813 lowers plasma cholesterol in beagle dogs by decreasing cholesterol biosynthesis, *Atherosclerosis*, 133, 203-212 (1997)
- [27] Sato, K, Agoh H, Kaneshige T, Hikasa Y, Kagota K : Hypercholesterolemia in Shetland sheepdogs, *J Vet Med Sci*, 62, 1297-1301 (2000)

---

## The Effect of Pravastatin in Dogs with Mitral Regurgitation

Shinji ARITA<sup>1),2)†</sup>, Noboru ARITA<sup>1)</sup> and Yoshiaki HIKASA<sup>2)</sup>

1) *Arita Sougo Animal Hospital, 1-14-6 Nishi, Hachihonmatsu, Higashihiroshima-shi, 739-0147, Japan*

2) *Laboratory of Veterinary Internal Medicine, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyama-Minami, Tottori, 680-8553, Japan*

### SUMMARY

Fourteen dogs underwent generic therapy for mitral regurgitation (MR) and were randomly divided into two groups. Seven dogs in one group were given pravastatin (PS) orally, and seven dogs in the other group were not given PS (control group). Heart rate, left ventricular Tei index and systolic pulmonary arterial pressure after PS administration were significantly lower in the PS group compared with the control group. Stroke volume after PS administration was significantly greater in the PS group compared with the control group. To the best of our knowledge this is the first report showing the usefulness of pravastatin for canine MR.

— Key words : chronic heart failure, dogs, mitral regurgitation, pravastatin, therapy.

† *Correspondence to : Shinji ARITA (Arita Sougo Animal Hospital)*

*1-14-6 Nishi, Hachihonmatsu, Higashihiroshima-shi, 739-0147, Japan*

*TEL 082-428-2051 FAX 082-428-2253 E-mail : qq645h939@image.ocn.ne.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 506 ~ 511 (2014)*