

# FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ VE KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE KULLANILIŞLARI

Nurettin ÖZCAN\*, Uğur URAL\*\*

*Anahtar Terimler:*Fosfodiesteraz İnhibitör ajanlar, Kalp Yetmezliği  
*Key Words:*Phosphodiesterase inhibitors, Heart Failure

## OZET

Konvansiyonel tedaviye dirençli ağır akut ve kronik konjestif kalp yetmezliği halen ölüm olaylarının en sık sebebi olmaya devam etmektedir. Myokard kontraktilitesinin bozulması kalp yetmezliğinde önemli bir fizyopatolojik faktör olduğundan ve kalp glikozitleri düşük tedavi değeri gösterdiklerinden, ilaçlar konusundaki araştırmalar glikozit ve sempatomimetik olmayan pozitif inotropik etkili ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu yeni kardiyotonik ilaçlardan fosfodiesteraz enzim inhibitörleri kontraksiyon gücünü, kardiak fosfodiesteraz III enzimi inhibisyonu yoluyla artırır.

Bu yazıda fosfodiesteraz inhibitörlerinin etki mekanizmaları tanımlanmış, farmakolojik özellikleri ve klinik değerleri gözden geçirilmiştir.

## SUMMARY

**Phosphodiesterase Inhibitors and Using in the Treatment of Congestive Heart Failure**

Severe acute and chronic heart failure refractory to the conventional regimen continues to be a leading cause of cardiac mortality. Because depression of myocardial contractility is an important pathophysiological factor of heart failure and because the cardiac glycosides possess a low therapeutic value, intense interest is focused on other non-glycoside, non-sympathomimetic positive inotropic agents. These new cardiotonic agents increase the force of action of phosphodiesterase properties and clinical values.

## GİRİŞ

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisinde son yıllarda konvansiyonel tedaviye ilave olarak vazodilatörler, sempatomimetik aminler, konverting enzim inhibitörleri kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde ise, fosfodiesteraz inhibitörleri (PDE) üzerinde çalışılmaktadır. Bu yazıda PED inhibitörleri özet olarak anlatılacaktır.

Kalp yetmezliği, kalbin pompa gücünün bozulması nedeniyle istirahat ve aktivite sırasında vücudun metabolik ve oksijen gereksinimini karşılayabilecek kadar kanı pompalayamaması sonucu ortaya çıkan bir klinik sendromdur(1).

KKY genellikle ventriküler sistolik fonksiyonun bozulması nedeniyle oluştuğundan, tedavide kardiyak kontraktiletiyi artıracak farmakolojik ajanlar kullanılmıştır(2). Halen kardiyak kontraktil fonksiyonu düzeltmekte en sık kullanılan ilaç, digital glikozitleri olup, bunların sınırlı terapötik etkinlikleri ve önemli toksisiteleri vardır. Supraventriküler taşiaritmili hastalar hariç kalp yetmezliğinin tedavisinde değerleri sınırlıdır(3). Digital glikozitleri, Na-K ATP'azı inhibe ederek hücre içi sodyum konsantrasyonunu artırır, bu da Na-Ca exchange mekanizması vasıtasıyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Sempatomimetik aminlerin inotropik etkileri asıl olarak myokardial beta reseptörlere olan etkilerine bağlıdır. Primer endojen katekolamin olan norepinefrin, *in vivo* bu pozitif inotropik etkiden sorumludur(2). Dopamin ve dobutamin gibi sempatomimetik aminler, kardiyak output'da belirgin bir artış yaparlar ancak, aritmilere sebep olabilirler ve kalp hızında artış yapabilirler(4,5). Ayrıca, bu ilaçlarla genellikle myokardial oksijen ihtiyacı da artar. Adrenerjik agonistlerle tedavide asıl problemlerden birisi, reseptörlerin desensitizasyonuna bağlı olarak cevabın kaybıdır. Bu da, bu tip ilaçların uzun süreli kullanımını sınırlar(5,6,7). Vazodilatörler stroke volümü artırılır ve pulmoner konjesyonu azaltılır(8). Fakat, sistemik arteriyel basınçta aşırı azalmaya sebep olabilirler ki, bu da ilacın dolaşım bozukluğu olan hastalarda kullanımını sınırlayabilir(5).

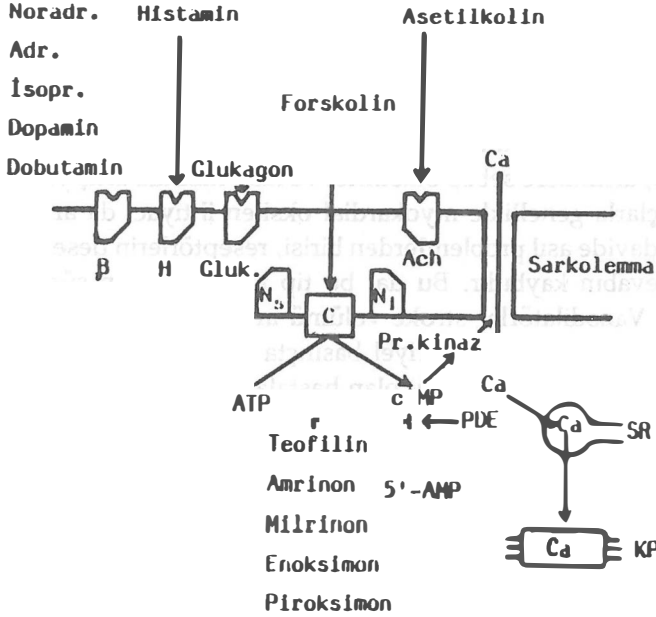
Kalp yetmezliğinin tedavi ve fizyopatolojisinde yeni gelişmelere göre, bu sendromun gelişmesinde merkezi ve periferal faktörlerin her ikisi de sorumludur. Bu nedenle ideal terapötik ilaç, periferal vazodilatör etki ile birlikte pozitif inotropik özellikleri kapsamalıdır (9,10,11).

Beta adrenerjik stimülasyonun ikinci aracı olan siklik AMP'nin hücre içinde artması inotropik ve kronotropik etkiye ve periferal vazodilatasyona yol açar. Beta<sub>2</sub> stimulanlar ve PDE inhibitörleri genellikle kalpte ve periferal damarlarda cAMP'yi artırarak vazodilatasyona ve pozitif inotropik etkiye sebep olurlar. Bu gibi karma inotropik ve vazodilatör etkileri olan ilaçlar "ino dilatörler" olarak adlandırılırlar(1,12).

### **Pozitif inotropik bir mekanizma olarak PDE inhibisyonu**

cAMP, reseptör-adenilat siklaz kompleksinin aktivasyonu ile hücre içinde oluşur, bu, plazma membranında yerleşmiş bir enzim sistemi olup, ATP'den cAMP oluşumunu katalizler. Reseptörlerin adenilat siklaza etki etmelerinde en azından iki guanin nükleotid-bağlayan protein sorumludur(13). N<sub>1</sub>, beta, histamin veya glukagon reseptörleri ile adenilat siklaza stimülatör sinyal gönderirken, N<sub>1</sub>, asetil kolin reseptörleri vasıtasıyla inhibitör sinyal gönderir. Adenilat siklazın reseptöre bağlı olmayan stimülasyonu forskolin ile başlatılır. Bunun yanında PDE inhibitörleri PDE'in dört izoenziminden bir veya daha fazlasını inhibe ederek cAMP'nin 5'AMP'ye yıkımını azaltır ve hücre içi cAMP miktarını artırır. cAMP, cAMP'ye bağlı protein kinazları, hücre içi kalsiyum

konsantrasyonlarını regüle etmek üzere selektif olarak stimüle eder. Sarkolemma seviyesinde cAMP'nin asıl etkisi yavaş kalsiyum akımını artırmaktır(14). Hücre içine giren bu az miktardaki kalsiyum, sarkoplazmik retikulum içinde depolanmış kalsiyumun daha fazla miktarının serbest kalmasını sağlar. Salınan bu kalsiyum, troponin C'ye bağlanır ve kontraksiyonu başlatır(Şekil 1).



Şekil 1:Çeşitli inotropik ajanların cAMP'ye bağlı etkilerinin şematik özeti(14.literatürden uyarlanarak alınmıştır).C:Adenilat siklaz, SR:Sarkoplazmik retikulum, KP:Kontraktıl protein.

## PDE Izoenzimleri

Kalpte anyon exchange kromatografisi ile dört izoenzim (PDE I, II, III, IV) tanımlanmıştır.

PDE-I kalsiyum/kalmodulin tarafından stimüle edilir ve cAMP ve cGMP için benzer affiniteleri vardır. PDE-II düşük konsantrasyonlarda cGMP tarafından stimüle edilir ve substratları cAMP ve cGMP'dir. PDE-III düşük konsantrasyonlarda cGMP tarafından inhibe edilir ve cAMP'yi spesifik olarak hidrolize eder. PDE-III'ün aksine PDE-IV cGMP tarafından inhibe edilmez(15).

PDE inhibitörleri Na-K ATP'azı inhibe etmezler ve adrenerjik reseptörlere etkileri yoktur, böylece non-glikozit, non-sempatomimetik pozitif inotropik ajanlar olarak bilinirler(2,16). Yapısal olarak farklı olmalarına rağmen bu yeni

kardiyotonik ajanlar kardiak PDE III enzimini inhibe ederek kontraksiyon gücünü artırırlar ve vazodilatör etki gösterirler, bu nedenle "inodilatörler" olarak da bilinirler(7,14,17)(Tablo I).

Tablo I:Oral olarak aktif PDE III inhibitörleri

Amrinon	Sulmazol	Berberin
Milrinon	Adibendan	Imazodan
Enoksimon	UD-CG 212 Cl	Saterinon
Piroksimon	RO 13-6438	
Pirimobendan	D 13625	

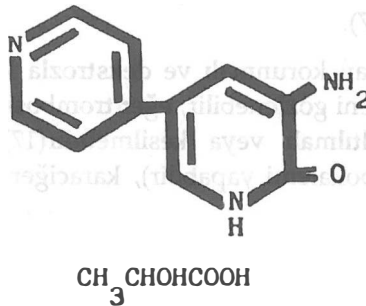
Kalp kasının aksine, vasküler düz kasın relaksasyonunda ikincil aracı olarak cAMP ve cGMP'nin her ikisi de tanımlanmıştır. Fakat, vasküler düz kasdaki PDE III enzimi farmakolojik olarak kalp kasındaki PDE III enzimine benzer. Böylece, PDE III inhibitörleri sadece kalp kontraksiyonunu güçlendirmekle kalmaz, aynı zamanda vasküler düz kas relaksasyonuna da katkıda bulunurlar(18).

Teofilin ve metilksantinler nonspesifik PDE inhibitörleri olup, pozitif inotropik etkileri kısmen PDE inhibisyonu ile alakalıdır(18).

Şimdi en çok kullanılan PDE III inhibitörlerinin belli başlı özelliklerini gözden geçirelim.

### Amrinon

Amrinon bir bipiridin türü olup, 5-amino 3,4'-bipiridin-6(IH)-bir laktat şeklinde kimyasal yapıya sahiptir(Şekil 2).



Şekil 2:Amrinonun yapısal formülü(19.Literatürden alınmıştır).

Digital, diüretik veya vazodilatörlere cevap vermeyen şiddetli KKY'li hastalarda kullanılır. İntravenöz veya oral amrinon, akut myokard infarktüsü veya pompa

yetersizliği olan hastalarda kardiyak output' u artırır ve kalp hızı ve kan basıncında çok az değişikliklerle veya değişiklik oluşturmaksızın sistemik vasküler rezistansı ve pulmoner kapiller wedge basıncını azaltır. Yüksek dozlarda pozitif kronotropik etki ve sistemik kan basıncında belirgin düşme yapabilir(19-22). Kronik KKY' li hastalarda oral tedavinin egzersiz toleransını düzelttiği gösterilmiştir(23). Amrinonun diğer etkileri atrioventriküler iletimde hızlanma(24), direkt düz kas gevşemesi ve koroner arter dilatasyonudur(17). Özellikle daha önceden dobutamin veya diğer beta, stimülanlarla tedavi görmüş veya şiddetli KKY' li hastalarda olduğu gibi beta-reseptör downregülasyonu olan hastalarda kullanışlıdır(18). 2 veya 10 haftalık oral tedavinin ani kesilmesi ile mevcut kalp yetmezliğinin daha da kötüleştii gösterilmiştir(25). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda vazodilatör etki, inotropik etkiden daha belirgindir. Şiddetli refrakter kalp yetmezliği olan hastalarda intravenöz(IV) amrinon, hemodinamik ve klinik düzelme oluşturur. Şiddetli pompa yetersizliği veya kardiyojenik şoklu, katekolamin ve intra-aortik balon tedavisine refrakter olan hastalarda amrinon kardiyak output ve stroke volümde belirgin bir artış ve pulmoner kapiller wedge basıncı ve sistemik vasküler rezistansda bir azalma oluşturabilir(18).

IV amrinon dolaşımında hızla dağılır, eliminasyon yarı ömrü 4 saattir (KKY' de uzar). Terapötik plazma seviyesi 3 µgr/ml' dir. Karaciğerde konjuge edilir, çoğu idrarla değişmeden atılır ve bir kısmı da feçesle atılır(9,17).

IV amrinon tedavisine 2-3 dk' lık sürede 0,75 mg/kg bolus ile başlanır ve sonra infüzyona 5-10 µgr/kg/dk dozunda devam edilir. İlave bolus doz gerekirse 30 dk sonra yapılabilir. Günlük doz 10 mg/kg' ı aşmamalıdır. Yan etkilerinden kaçınmak için oral günlük doz 300 mg' dan daha az olmalıdır. Amrinonun hemodinamik etkileri, dobutamin ve nitroprussid kombinasyonuna benzer, böylece kardiyak indeksde bir artış ve doluş basınçlarında azalma gerektiğinde bu ilaç en kullanışlıdır(17).

Amrinon ampulleri ışıktan korunmalı ve dekstrozla karıştırılmamalıdır. Doza bağlı olarak trombositopeni gözlenebilir, eğer trombosit sayısı 150.000/mm<sup>3</sup>' den aşığı düşerse ilaç azaltılmalı veya kesilmelidir(17). Sıvı dengesi, serum potasyum seviyeleri (hipokalemi yapabilir), karaciğer ve böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

Konvansiyonel tedaviye dirençli şiddetli KKY, akut sol kalp yetmezliği, dopamin veya dobutamin yetersiz kaldığında kardiyojenik şok ile birlikte akut myokard infarktüsü amrinonun endikasyonlarını teşkil eder. Diğer ajanlarla aynı derecede kardiyak output' da artış yaparken, sağ ve sol ventriküler doluş basınçlarını azaltmada daha etkindir(8).

Kontrendikasyonları; Akut myokard infarktüsü(aritmi riski), aort ve pulmoner stenoz(vazodilatörlerdeki gibi), hipertrofik kardiyomyopati(obstrüksiyonu kötüleştirebilir)' dir(19,26).

IV kullanım esnasında ciddi yan etkilerden trombositopeni, ventriküler aritmiler, hepatotoksisite, hipotansiyon, hipersentivite reaksiyonları nadirdir. Ayrıca bulantı, iştahsızlık, diyare, abdominal ağrı, ateş yüksekliği, baş ağrısı, baş dönmesi, parastezi yapabilir(15). Amrinon ve nilrinon kardiyak output'u artırmada ve doluş basıncını azaltmada kombine etki gösterirler.

Amrinon digitalis ile(aritmi riski nedeniyle kan digoksin ve potasyum seviyelerini kontrol ederek) diüretiklerle(kan potasyumunu kontrol ederek), kaptopril, hidralazin gibi vazodilatörlerle ve nitratlarla(hipotansiyon durumunu kontrol ederek) kombine edilebilir(7,19).

### **Milrinon**

Milrinon bir bipiridin türevi olup, amrinondan yaklaşık 15 kez daha güçlüdür, farmakolojik ve hemodinamik etkileri amrinona benzer(17). Invitro çalışmalarda pozitif inotropik ve konsantrasyona bağlı güçlü vazodilatör etkileri gösterilmiştir. Milrinonun etkileri epinefrin tarafından artırılır, verapamil ve muskarinik agonistler karbakol ve asetilkolin tarafından azaltılır(5).

Şiddetli kalp yetmezlikli hastalarda dodbutamin ile karşılaştırıldığında milrinon, sistemik vasküler rezistansda daha fazla azalmaya sebep olur. Yine bu hastalarda myokardial relaksasyonda bir düzelmeye yol açabilir. Myokardın oksijen tüketiminde veya kalp hızında bir artış yapmaz(27). Vazodilatörler etkisi nedeniyle myokardın oksijen tüketimini azaltır. İlacın koroner damarlara direkt vazodilatör etkisi vardır(27). Milrinon şiddetli kalp yetmezlikli hastalarda renal kan akımını artırır.

Milrinon, amrinondan daha iyi tolere edilir(28,29). Trombositopeni ve ateş oluşmaz ve gastrointestinal intolerans nadirdir. Hastaların % 80'inden fazlasında idame tedavisi esnasında diüretik kullanımını gerektirecek kadar sıvı retansiyonu oluşur. Invitro milrinon, otomatisiteyi artırarak ve deprese olmuş iletiyi düzelterek aritmojenik veya antiaritmik etki gösterilebilir. Yanı ömrü yaklaşık iki saattir, büyük ölçüde idrarla değişmeden atılır, böylece renal disfonksiyonlu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır(5).

### **Enoksimon (MDL 17,043)**

Enoksimon bir imidazol türevi olup, etki mekanizması diğer PDE inhibitörlerine benzer. PDE-III inhibisyonuna ilaveten yüksek dozlarda Na-K ATP'az inhibisyonu da tanımlanmıştır(17). Bipiridinlerde olduğu gibi etkileri beta-adrenerjik veya histamin blokajı ile ve katekolamin depleasyonu ile önlenemez.

Orta ve şiddetli kalp yetmezlikli hastalara uygulandığında total periferik vasküler rezistansı ve pulmoner kapiller wedge basıncını azaltır ve kardiyak indeksi ve sol ventriküler stroke volumü artırır. Bazı araştırmacılara göre, kalp yetmezlikli hastalarda myokardın oksijen tüketimini artırır(17).

İlaç oral olarak aktiftir, etkisi 10 dk'da başlar ve bir saat içinde pik yapar.

Hemodinamik etkiler, tek bir oral dozdan sonra 8 saat devam eder. Uzun süreli oral tedavi ile bulantı, kusma, iştahsızlık ve diyare oluşur(30). Trombositopeni nadirdir, sıvı retansiyonu sık gözlenir.

#### **Piroksimon(MDL 19,205)**

Bir imidazol türevi olup, PDE-III enzimini selektif olarak inhibe eder. Vasküler düz kasda direkt relaksasyon oluşturur. Akut IV tedaviyi takiben plazma norepinefrin seviyelerinde bir azalma ve plazma renin aktivitesinde bir artış gösterilmiştir. Periferik vazodilatasyon ve sol ventriküler relaksasyonda düzleme ilacın tüm hemodinamik etkilerine katkıda bulunur. Tek bir oral dozdan sonra pik etkisi 1 saat içinde gözlenir ve 10 saat kadar devam eder(17).

#### **Posikor**

Bir imidazokuinazolinon türevi olup; inotropik etkileri önceden uygulanan rezerpin ile güçlenir ve amrinon veya milrinon gibi karbakol ile hemen tamamen geri çevrilir. Primer olarak koroner vazodilatasyon oluşturur. Pik hemodinamik etkiler 1 saat içinde oluşur ve tek oral dozdan yaklaşık 8 saat sonraya kadar devam eder(7).

#### **Sulmazol**

Bir fenilimidazopiridin türevi olup, etkisi kısmen endojen katekolamin depolarının salınımına bağlıdır. Ayrıca, köpek kardiyak myofibrillerinin kalsiyuma karşı sensitivitesini artırdığı gösterilmiştir. Şiddetli kalp yetmezliği olanlarda sol ventrikül fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir(31). Ciddi gastrointestinal yan etkiler, görme bozuklukları ve trombositopeni gözlenmiştir. Sulmazol ile tedavi gören kemiricilerde hepatik neoplazmalar tanımlanmıştır(17).

Ayrıca CI-914 bir imidazolfenil piridanizon olup, PDE inhibitör özellik gösterir. Benzimidazol türevleri UD-CG 212 ve UD-CG 115 ve kuinolon türevi OPC 8212'nin de pozitif inotropik etkileri gösterilmiştir(17).

#### **Klinik kullanılışları**

Geniş akut miyokard infarktüsü ile birlikte olan KKY'de ve yaygın miyokard hasarının bir sonucu olarak oluşan kronik KKY'de tedavinin amaçları farklıdır. Akut KKY'de sağlam miyokard ve periferik dolaşım, hormonal ve metabolik değişikliklere normal olarak cevap verirken tedavinin asıl amaçları; kardiyak output'u artırmak, sol ventrikül doluş basıncını azaltmak ve miyokard iskemisini artırmaksızın sistemik arteriyel basıncı korumaktır. Aksine kronik KKY'de miyokard inotropik rezerv sınırlı olabilir ve periferik arteriyel rezistans artmıştır. Hatta, periferik dolaşımında belirgin anormallikler vardır ve kardiyak performansdakiazalmadan sorumludur. Böylece kronik KKY'deki tedavinin amacı periferik dolaşımdaki anormallikleri düzeltmektir, bu da en iyi vazodilatasyon ve bir dereceye kadar kardiyak stimülasyon ile sağlanır, sonuncusu aşırı hipotansiyonu önleyebilir(18-26).

Yeni bir pozitif inotropik ajanın terapötik etkinliğini değerlendirmede ilk basamak, kalp yetmezliği olan hastalarda faydalı hemodinamik etkilerin ve normal kişilerde ve sağlam hayvanlarda pozitif inotropik etkinin ortaya konulmasıdır(17). Bir ajanın klinik olarak kullanışlı olduğu kabul edilmeden önce bazı hususların da belirlenmesi gereklidir. Bu nedenle ilaç;

1. Kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz hemodinamiğini düzeltmelidir.
2. Oral uygulandıktan sonra etkin olmalı ve iyi absorbe edilmelidir.
3. Uzun süreli uygulama esnasında ilaç toleransı gelişmeksizin sürekli bir etki göstermelidir.
4. Uzun bir klinik fayda sağlamalıdır.
5. Uzun süreli uygulama ile ciddi yan etki gözlenmemelidir.
6. Hasta sürvisini uzatmalı veya en azından ters olarak etkilememelidir.

Yeni kardiyotonik ajanların akut hemodinamik etkileri şiddetli KKY'liği olan hastalarda geniş olarak çalışılmıştır. Genelde bu ajanların kısa süreli oral veya intravenöz uygulamaları kardiak output'da bir yükselme ve sol ventriküler doluş basıncında bir düşme oluşturur, kalp hızı ve sistemik basınçta ufak değişiklikler yapar(17). Kısa süreli bu hemodinamik düzelmelere rağmen yeni kardiyotonik ajanların uzun süreli kullanımlarında terapötik değerleri halen ilgi konusudur(32). Mesela, hafif-orta dereceli kalp yetmezliği olan hastalarda enoksimon veya piroksimon'un 2 yılın üzerinde kullanımı ile egzersiz performansında belirgin düzelmelerin aksine(33), şiddetli KKY'li hastalarda uzun süreli oral enoksimon veya piroksimon tedavisi klinik veya hemodinamik faydalar göstermemiş ve sürvi üzerine bir faydası da olmamıştır(30,34,35). Bununla birlikte, pozitif inotropik stimülasyon sağlayan uzun süreli amrinon tedavisi, sol ventriküler disfonksiyonun progresyonunu hızlandırmış ve hatta myokard yetersizliğini şiddetlendirmiş ve ventriküler taşiaritmileri provoke etmiş böylece KKY'li hastalarda sürviyi kısalttığı gösterilmiştir(25). Bu tipte kötü etkilerden sorumlu en azından iki temel mekanizma vardır. Bir kere, inotropik ilacın sebep olduğu myokardın enerji harcamasındaki artış myokard hücre ölümünü hızlandırabilmektedir(36). Diğer taraftan, sitoplazmik kalsiyum veya hücre içi cAMP içeriğinin artması nedeniyle oluşan güçlü aritmojenik etki, yeni kardiyotonik ajanın terapötik değerini sınırlandırabilmektedir(16,32,36).

Diğer ajanlara refrakter şiddetli kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde intravenöz amrinonun kullanılışı FDA onayını almıştır ve oral amrinonun şiddetli kalp yetmezlikli hastalarda egzersiz hemodinamiğini düzelttiği gösterilmiştir. Ancak yüksek oranda yan etkileri nedeniyle oral amrinon, klinik olarak kullanışlı bulunmamıştır. Amrinon gibi milrinon'un da egzersiz performansı üzerine etkileri gösterilmiştir(17).

PDE inhibitörlerinin asıl kullanım yeri, akut kalp yetmezliği veya kronik KKY'nin akut alevlenmesidir. Farklı PDE inhibitörlerinin akut hemodinamik



etkileri birbirine çok benzer ve verilecek ajanın seçimi yan etkilerine ve hasta toleransına bağlıdır. Yeni kardiyotonik ajanlar ilave olarak orta dereceli vazodilatör etki gösterdiklerinden, pozitif inotropik ve vazodilatör etkilerin kombinasyonu kardiyovasküler hemodinamide bir düzelme oluşturabilir ve akut KKY'nin tedavisinde alternatif bir grup ilaç olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Özcan N.:Kalp yetmezliği tedavisinde gelişmeler. Türkiye Klinikleri.5(2):107-115, Haziran, 1985.
- 2- Colucci WS, Wright RF.:New Positive Inotropic Agents in the Treatment of Congestive Heart Failure (First of two Parts) N Engl J Med.314(5):290-99, 1986.
- 3- Goldstein RA, Passamani ER, Roberts R.:A Comparison of Didoxin and Dobutamine in Patients with Acute Infarction and Cardiac Failure.N Engl J Med.303:846, 1980.
- 4- Leier CV, Heban PT, Huss P et al.:Comparative Systemic and Regional Hemodynamic Effects of Dopamine in Patients with Cardiomyopathic Heart Failure. Circulation 58:466, 1978.
- 5- Özcan N, Ural AU, Deniz G.:Yeni pozitif İnotropik Etkili İlaçlar. Pharmacia-JTPA, 31, 1991.
- 6- Smith TW, Braunwald E.:The Management of Heart Failure. In: Braunwald, E, ed. Heart Disease: A text book of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 503-59, 1984.
- 7- Storstein L.:Non-receptor-mediated inotropic drugs. Eur Heart J, 9(Suppl H):91-3, 1988.
- 8- Karl T, Weber MD, Toseph S. et al.:Effects of new Inotropic Agents of Exercise Performance. Circulation.73(Suppl III), III-196-204, 1986.
- 9- Dei Cas L, Metra M, Visioli O.:Clinical Pharmacology of Inodilators. J Cardiovasc Pharm. 14 (Suppl.8)S60-S71, 1989.
- 10- Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB et al.:The neurohumoral axis in Cogestive Heart Failure. Ann Intern Med.101:370-7, 1984.
- 11- Packer M, Medina N, Yushak M.:Hemodynamic and Clinical Limitations of Long-term Inotropic Therapy with Amrinone in Patients with Severe Chronic Heart Failure. Circulation.70:1038-47, 1984.
- 12- Lejemtel TH, Sonnenblick EH.:Nonglycosidic Cardioactive Agents. In: Hurst, JW. The. Seventh ed. Mc Graw Hil Co., New York. 1762-66, 1990.
- 13- Bourne HR.:One Molecular Machine can Transduce Diverse Signals. Nature.321:814-16, 1986.
- 14- Leyen HV.:Phosphodiesterase Inhibition by New Cardiotonic Agents: Mechanism of Action and Possible Clinical Relevance in the Therapy of Congestive Heart Failure. Klin Wochenschr. 67:605-615, 1989.
- 15- Schmitz W, Leyen HW, Meyer W et al.:Phosphodiesterase Inhibition and Positive Inotropic Effects. J Cardiovasc Pharm. 14(Suppl 3):S11-S14, 1989.
- 16- Scholz H, Meyer W.:Phosphodiesterase-inhibiting Properties of Newer Inotropic Agents. Circulation.73(Suppl III) III-99\_108, 1986.
- 17- Colucci WS, Wright RF et al.:New Positive Inotropic Agents in the Treatment of Congestive Heart Failure(Second of two Parts) N Engl J Med.314(5):349-358, 1986.
- 18- William WD.:Digitalis, catesholamines and Other Positive Inotropic Agents. In: William, WP. Cardiology. New York. Ch.17 Vol.1:23-46, 1989.
- 19- Bottorff MB, Rutledge DR, Pieper JA.:Evaluation of Intravenous Amrinone: The First of a New Class of Positive Inotropic Agents with Vasodilator Properties. Pharmacotherapy 5(5):227-237, 1985.
- 20- Maskin CS, Forman R, Klein NA et al.:Longterm Amrinone Therapy in Patients with Severe

- Heart Failure: Drug-dependent Hemodynamic Benefits Despite Progression of Disease. *Am J Med.* 72:113-8, 1982.
- 21- Siskind SH, Sonnenblick EH, Forman R et al.: Acute Substantial Benefit of Inotropic Therapy with Amrinone on Exercise Hemodynamics and Metabolism in Severe Congestive Heart Failure. *Circulation.* 64:966-973, 1981.
  - 22- Wilmschurst PT, Thompson DS, Jenkins BS et al.: Hemodynamic Effects of Intravenous Amrinone in Patients with Impaired Left Ventricular Function. *Br Heart J.* 49:77-82, 1983.
  - 23- Richard A, Goldstein MD.: Clinical Effects of Intravenous Amrinone in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation.* 73(Suppl III), III-191-194, 1986.
  - 24- Naccelleri GV, Gray EL, Dougherty AH et al.: Amrinone: Acute Electrophysiologic and Hemodynamic Effects in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 54:600-4, 1984.
  - 25- Packer M.: Neurohumoral Interactions and Adaptations in Congestive Heart Failure. *Circulations* 77:721-30, 1988.
  - 26- Opie LH.: *Drugs for the Heart.* 3rd ed. New York. Ch.6 129-154, 1991.
  - 27- Monrad ES, Baim DS, Smith HS et al.: Effects of Milrinone on Coronary Hemodynamics and Myocardial Energetic in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation.* 71:972-979, 1985.
  - 28- Mc Dowell AR, Baim DS, Monrad ES et al.: Chronic Oral Lirilone Therapy in Patients with Refractory Congestive Heart Failure. *Circulation.* 68(Suppl 3)III-374, 1983.
  - 29- Ribiero JP, White ED, Arnold JMO et al.: Chronic Milrinone Therapy: Differential Effects on Maximal and Submaximal Metabolic Responses to Exercise in Heart Failure. *Circulation.* 70:(Suppl 2)II-II, 1984.
  - 30- Shah PK, Amin DK, Hulse S et al.: Inotropic Therapy for Refractory Congestive Heart Failure with Oral Fenoxsimone: Poor Long-term Results Despite Early Hemodynamic and Clinical Improvement. *Circulation.* 71:326-331, 1985.
  - 31- Thormann J, Kramer W, Schiepper M et al.: AR-L115BS in the Treatment of Heart Failure. *Eur Heart J.* 3:Suppl.D87-95, 1982.
  - 32- Packer M, Leier CV.: Survival in Congestive Heart Failure During Treatment with Drugs with Positive Inotropic Actions. *Circulation.* 75(Suppl IV)IV-55-63, 1987.
  - 33- Weber KT, Janicki JS, Jain MC.: Piroximone in the Treatment of Unstable and Stable Chronic Cardiac Failure. *Am Heart J.* 114:805-813, 1987.
  - 34- Petein M, Levine TB, Cohn JN.: Persistent Hemodynamic Effects Without Long-term Clinical Benefits in Response to Oral Piroximone in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation.* 73(Suppl III):III-230-236, 1986.
  - 35- Uretsky BF, Valdes AM, Reddy PS.: Positive Inotropic Therapy for Short-term Support and Long-term Management of Patients with Congestive Heart Failure: Hemodynamic Effects and Clinical Efficacy of MDL 17,043. *Circulation.* 73(Suppl III)III-219-229, 1986.
  - 36- Katz AM.: Potential Deleterious Effects of Inotropic Agents in the Therapy of Chronic Heart Failure. *Circulation.* 73(Suppl III)III-184-190, 1986.