原 著

イソフルラン麻酔下の犬におけるドパミン, ドブタミン, アムリノンおよびミルリノンの心肺循環に及ぼす影響

戸畑伝治, 高尾幸司, 望月 学, 西村亮平, 佐々木伸雄

Cardiopulmonary Effects of Dopamine, Dobutamine, Amrinone
and Milrinone in Isoflurane-Anesthetized Dogs

Denji TOBATA, Koji TAKAO, Manabu MOCHIZUKI,
Ryohei NISHIMURA and Nobuo SASAKI

[平成 14 年 12 月 13 日受付/平成 15 年 12 月 10 日受理]

SUMMARY

The effects of dopamine, dobutamine, amrinone and milrinone on cardiopulmonary function were evaluated in isoflurane-anesthetized dogs. Each drug induced the increase in cardiac output dose dependently, and the degree of increase at same dose level (low, middle, high) was almost equivalent. Dopamine and dobutamine increased heart rate and myocardial oxygen consumption dose dependently. Dopamine increased arterial pressure at high dose, while dobutamine did not change on arterial pressure and tended to decrease pulmonary vascular resistance dose dependently. Amrinone and milrinone decreased arterial pressure, systemic vascular resistance and pulmonary vascular resistance, and increased heart rate at high dose without increase of myocardial oxygen consumption.

Key words : amrinone (アムリノン), cardiac output (心拍出量), dobutamine (ドブタミン), dopamine (ドパミン), milrinone (ミルリノン)

はじめに

慢性心不全の急性増悪時あるいは急性心不全時には, 強心薬の使用が不可欠となる。さらに poor risk の動物の手術の麻酔管理に強心薬の使用が必要となる場合も多い。

カテコラミン (CA) は従来より幅広く使用されている強心薬で, ドパミン (DA) およびドブタミン (DB) は優れた心筋収縮力増加作用を示す^{13, 14, 24)}。一方で, CA ごとに受容体サブタイプへの親和性が異なり, 異なった特徴を示すため, 心不全治療にあたってはそのタイプや状態によって適切な使い分けが必要となる。また, これらの CA の反復使用時や心不全時には心筋の β 受容体のダウンレギュレーションが生じ⁷⁾, CA に対する反応性の低下が認められるため⁹⁾, CA 以外の薬剤の使用を考える必要がある。

アムリノン (AM), ミルリノン (ML) をはじ

¹⁾ 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医外科学研究室 (〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1)

Laboratory of Veterinary Surgery, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo, Tokyo 113-8657, Japan.

めとする phosphodiesterase (PDE) III 阻害薬は, 心筋の cyclic adenosine-3, 5-cyclic monophosphate (cAMP) 分解酵素である PDE III を選択的に阻害して²⁹⁾, アドレナリン受容体を介さずに細胞内 cAMP 濃度を増加させ¹²⁾, 強心作用を発現する^{1, 2)}。このため, β 受容体のダウンレギュレーションの発生時においても有効に作用することが知られている²¹⁾。一方, PDE III 阻害薬は血管平滑筋に分布する PDE III 阻害により^{20, 29)}, 血管拡張を示すため^{2, 3)}, 低血圧を助長する恐れがあり, その使用には注意が必要であることも知られている。

これらの強心薬の犬における全身循環および肺循環に及ぼす影響は, 様々な形で数多く報告されている^{15, 16, 19)} が, その多くが動物での使用を念頭においてなされたものではなく, また, 同一条件下で前述した四薬剤を比較検討した報告は未だなされていない。そこで本研究では, 従来より幅広く用いられてきた DA および DB の両 CA と, PDE III 阻害薬の AM および ML の全身および肺循環に及ぼす影響について, 同一条件下で検討し, 適切な各薬剤の使い分けの指針の一助とすることを目指した。

材料と方法

実験動物

この研究は, 東京大学実験動物委員会の指針の下で行った。臨床的に健康なビーグル犬 24 頭 (うち雄 9 頭, 雌 15 頭) を用いた。8~18 ヶ月齢 (平均 14.2 ヶ月齢) および体重 7.5~11.5 kg (平均 9.9 kg) であった。24 頭のうち 4 頭は, 2 週間以上の間隔を空けて別の薬剤投与群にも用いた。

動物の準備

左橈側皮静脈に留置針を留置して薬剤投与のための静脈路とした。イソフルラン (フォーレン® 大日本製薬株式会社; 大阪) による急速マスク導入ののち気管内に挿管し, 左横臥位に保定した。実験中はイソフルランと酸素で麻酔を維持し, 呼吸は人工呼吸器を用いて管理した。次に心電計, 直腸温測定プローブをとりつけ, 右大腿動脈に動

脈血圧測定と動脈血採血用の留置針を留置した。右外頸静脈より, イントロデューサー (ラジフォーカス イントロデューサー II H テルモ株式会社; 東京) を用いて, 肺動脈圧 (PAP), 肺動脈楔入圧 (PAWP), 右房圧 (RAP) および心拍出量 (CO) 測定用の 5F Swan-Ganz カテーテル (model 132F5 Baxter Healthcare Corporation; USA) をカテーテル先端が肺動脈に達するまで挿入した。

使用薬剤

CA として DA および DB, PDE III 阻害薬として AM および ML を使用した。DA (イノバン注® 50 mg 協和発酵工業株式会社; 東京) と DB (ドブトレックス注射液® 100 mg 塩野義製薬株式会社; 東京) は生理食塩水で 100 倍希釈して使用した。AM (アムコラル注射液® 50 mg 明治製薬株式会社; 東京) の維持量は生理食塩水で 5 倍希釈して使用した。ML (ミルリーラ注射液® 10 mg 山之内製薬株式会社; 東京) の負荷量は生理食塩水で 5 倍希釈して使用し, 維持量は生理食塩水で 10 倍希釈して使用した。

実験群

前述した犬を, 無作為に Table 1 に示す 4 群に分けて, 実験に供した。各群とも薬剤を, 低用量, 中用量および高用量と段階的に増量して投与した。また AM および ML の投与においては, Wagner の方法²⁶⁾ に従い, Table 1 に示す負荷量を 5 分間かけて投与して, 薬剤の血中濃度を速やかに上げた後に, 維持量に切り替えて投与した。これらの用量はいくつかの文献を参考にして決定した^{1, 4, 15, 17, 28)}。

薬剤の投与と測定

動物の準備が完了したのち, 呼気イソフルラン濃度 (EtISO) を 1.54~1.66% (1.25+/-0.05 MAC) に, また体温を 38.0+/-0.3℃となるように調節した。人工呼吸器を用いて, 呼吸数は 12 回/min, 呼気終末二酸化炭素濃度 (ETCO₂) は 35~40%, および気道内圧は 20 cmH₂O 以下となるように調節し, 維持した。

以上の条件下で少なくとも 1 時間麻酔を維持し, 動物の状態が十分に安定したのちに, 薬剤投与前

Table 1. Loading and maintenance dose of DA, DB, AM and ML used in this study.

		DA(n = 7)	DB(n = 7)	AM(n = 7)	ML(n = 7)
Low	loading dose (μg/kg)	–	–	1,000.0	50.0
	maintenance dose (μg/kg/min)	2.5	2.0	10.0	0.5
Middle	loading dose (μg/kg)	–	–	2,000.0	100.0
	maintenance dose (μg/kg/min)	10.0	7.0	30.0	3.0
High	loading dose (μg/kg)	–	–	3,000.0	150.0
	maintenance dose (μg/kg/min)	20.0	15.0	1000.0	10.0

“Administration of DA and DB started with maintenace dose. Administration of AM and ML started with loading dose, continued with maintenace dose.”

値として以下の測定を行った。循環系については、HR (beats/min)，動脈圧 [AP ; mmHg, 収縮期 (SAP)，平均 (MAP) および拡張期 (DAP)]，肺動脈圧 [PAP ; mmHg, 収縮期 (SPAP)，平均 (MPAP) および拡張期 (DPAP)]，肺動脈楔入圧 (PAWP ; mmHg)，右心房圧 (RAP ; mmHg) および CO (l/min) の測定を行った。APは右大腿動脈に留置した留置針より，PAP は Swan-Ganz カテーテルの先端孔より，右心房圧は Swan-Ganz カテーテル先端から 15 cm 手前の側孔より，PAWP は PAP 測定後にカテーテル先端のバルーンをおよそ 0.5 ml の空気で膨らませ，肺動脈を楔入させて，いずれも圧トランスデューサー（プレザクトⅡテルモ株式会社；東京）に接続して計測した。CO の測定は熱希釈法で 3 回繰り返し，その平均値を測定値とした。また，これらの測定値より以下の数値を算出した。

Rate Pressure Product : RPP = SAP × HR (mmHg/min)

心拍出係数 : CI = CO/体表面積 (L/min/m²)

一回拍出係数 : SI = 1000×CI/HR (ml/m²)

全身血管抵抗 : SVR = (MAP- RAP)/CO×79.9 (dynes×sec/cm⁵)

肺血管抵抗 : PVR = (MPAP - PAWP)/CO × 79.9 (dynes×sec/cm⁵)

呼吸器系の指標として，血液ガス分析を行った。動脈血 (a) は右大腿動脈に留置した留置針より，また混合静脈血 (v) は Swan-Ganz カテーテルの側孔より採取した。採取した血液 (a および v) は，全自動ヘモグロビン測定装置 (IL682 CO-Oximeter Instrumentation Laboratory ; USA)

と血液ガス分析装置 (IL1640 Instrumentation Laboratory ; USA) にて pH，二酸化炭素分圧 (PCO₂ ; mmHg)，酸素分圧 (PO₂ ; mmHg) をそれぞれ測定し，さらに塩基余剰 (BE ; mEq/l) および重炭酸イオン濃度 ([HCO₃⁻] ; mEq/l) も算出した。

これらの薬剤投与前値の測定，記録が終了したのち，DA，DB，AM あるいは ML の低用量の持続投与を開始した。投与開始 30 分後に投与前値と同様の項目の測定および記録を行った。測定終了後，投与速度を中用量に増加し，さらに中用量投与開始 30 分後の測定および記録を終了した後，投与速度を高用量に増加し，同様の測定および記録を高用量投与開始 30 分後に行った。

統計処理

各群における各測定値と薬剤投与前値の比較および群間の比較には，Kruskal-Wallis の検定および Post-hoc test の Scheffe’s F test を用いた。いずれの検定においても危険率 5 % 未満をもって統計学的に有意とした。

成 績

循環器系の各測定項目の変化については Fig. 1 および Fig. 2 に示した。

循環器系の状態が安定していることを確認するために，薬剤投与開始 20 分後にも，PAWP，CO 以外の計測を行った。全ての群の全ての投与量において，20 分後および 30 分後の各測定値間に有意差は認められず，投与開始 30 分後の値は十分安定したものであると判断した。

いずれの群においても心電図に不整脈の出現は

Fig. 1. A~D. Changes in HR, MAP, MPAP and RPP associated with injection of DA, DB, AM and ML during isoflurane anesthesia. Data are expressed as mean $\pm$ SD. Baseline value represents before injection of the tested drug. Low, middle and high represent each dose of the tested drugs. a : significantly different from baseline value. b : significantly different from the value at low dose. c : significantly different from the value at low dose. § : significantly different from the value with AM. ‡ : significantly different from the value with ML ($P < 0.05$)

認められなかった。

HR は, DA の高用量において投与前および低用量の値に対して有意に増加した。AM および ML の高用量において, 投与前および低用量, 中用量の値に対して有意に増加した (Fig. 1 A)。

MAP は, DA では高用量において低用量に比較して有意に増加し, DB ではほぼ変化なく推移した。AM では高用量において, 薬剤投与前値に比較して有意に減少した。ML では高用量において, 薬剤投与前および低用量の値に比較して有意に減少した。また, DA は高用量において AM および ML に対して有意に高い値を示した (Fig. 1 B)。

MPAP は, DA および DB の高用量において, 薬剤投与前および低用量の値に比較して有意に増加した。また, DB では中用量においても薬剤投

Fig. 2. A~D. Changes in CI, SI, SVRI and PVRI associated with injection of DA, DB, AM and ML during isoflurane anesthesia. Data are expressed as mean $\pm$ SD. Baseline value represents before injection of the tested drug. Low, middle and high represent each dose of the tested drugs. a : significantly different from baseline value. b : significantly different from the value at low dose. ($P < 0.05$)

与前値に比較して有意に増加した。一方, AM と ML では大きな変化はなかった。DA および DB は高用量でそれぞれ AM に対して有意に高値を示した (Fig. 1 C)。

RPP は, DA の中用量において薬剤投与前値に対し有意に増加し, 高用量において, 薬剤投与前, 低用量および中用量の値に対し有意に増加した。また DB の中, 高用量において, 薬剤投与前および低用量の値に対し有意に増加した。DA の高用量および DB の中用量および高用量において, AM および ML に対してそれぞれ有意に高値を示した (Fig. 1 D)。

CI は, DA および DB の中, 高用量において, また AM および ML の高用量において, 投与前値に対して有意に増加した。高用量において DA, DB および ML は低用量に比較して有意に増加した。いずれの薬剤間においても有意差は認められず, 用量依存性にはほぼ同様の増加傾向を示した (Fig. 2 A)。

SI は, DA および DB の中, 高用量において,

また ML の高用量において、薬剤投与前値に比較して有意に増加した。高用量において DA は低用量に比較して有意に増加した (Fig. 2 B)。

SVR は、DB、AM および ML において用量の増加に伴い徐々に減少した。DB および ML では高用量において、AM では中用量および高用量において、それぞれ薬剤投与前値に対し有意に減少した。さらに、AM では高用量において、低用量に比較して有意に減少した。(Fig. 2 C)。

PVR は、高用量において AM および ML では DA および DB よりもより大きく減少する傾向が見られたが、有意差はみられなかった (Fig. 2 D)。

血液ガス分析の各測定項目の変化についても同様に統計学的解析を行った。いずれの測定項目においても薬剤間の比較および投与前値との比較において有意差は認められなかった。いずれの項目値も正常値に比して若干の呼吸性のアシドーシスを示すものであった。

考 察

今回の検討では、測定時の動物の興奮およびストレスによる影響の除外および苦痛の軽減のために、全ての実験をイソフルランによる基礎麻酔下において行った。イソフルラン麻酔は循環器系に影響を及ぼし¹⁸⁾、圧受容体反射を抑制するという報告がある³⁾。しかし、必要最低限の一定の麻酔深度で維持した本研究では、圧受容体反射によると考えられる変化は完全に消失せず、明確に観察された。また、各種測定項目についても、イソフルラン麻酔の影響は同一で一定であるとして、薬剤の特性について十分評価比較できるものと考えられた。

ML は AM より PDE III 選択性が強く²⁷⁾、作用の程度において²⁾、また副作用の少なさにおいても ML が AM よりも優れているとされるが⁶⁾、今回の研究では、同程度の CI を得られる用量を設定して比較したところ、明らかな差はみられなかった。

今回の検討では、CI の増加率は投与前値に対し、CA においてはいずれも低用量でおよそ 15 %、中用量でおよそ 50 %、高用量でおよそ 85 %

で、PDE III 阻害薬においてはいずれも低用量でおよそ 15 %、中用量でおよそ 40 %、高用量でおよそ 70 % であり、ほぼ同程度に用量依存性の増加傾向が認められた。この CI の増加は、中用量までは HR の増加が小さいことから、一回拍出量の増加によるものであり、主として β_1 受容体刺激作用^{14, 24)} あるいは PDE III 阻害作用^{1, 2)} による心筋での cAMP 増加に基づいた心収縮力の増加によってもたらされたと考えられた。同時に、一回拍出量の増加には、SVR の低下による後負荷の減少も関与していたと考えられた⁵⁾。中用量から高用量にかけての CI の増加は、一回拍出量の変化がほとんど認められず、主として HR の増加によるものであった。これは、cAMP 蓄積による心収縮力増強効果の限界、あるいは HR の上昇による心臓の拡張期充満時間の短縮などが、理由として考えられた。

DA および DB は、洞房結節に存在する β_1 受容体刺激により HR を上昇させるが^{16, 23, 25)}、DB は HR 増加作用が DA よりも弱く²⁵⁾、血圧に及ぼす影響も少ないとされている^{10, 19, 25)}。しかし今回のデータでは中用量ではほぼ同等の変化を示したものの、高用量では DB の方が HR がより上昇した。これは高用量の DA が強い α 受容体刺激によって有意に AP を上昇させ、これが圧受容体反射を引き起こして HR を下げるように作用したためと考えられた。AM および ML における HR の上昇は、投与量に応じた AP の低下に対する圧受容体反射の影響と考えられた。

AP は DA では高用量で上昇し DB ではほとんど変化しなかったのに対し、AM および ML では低下した。これは DA および DB においては、SVR の減少にもかかわらず、CO が増加したため、AP は維持されており、さらに DA が高用量になると、血管平滑筋の α 受容体刺激による全身の血管収縮^{11, 13)} によって AP が上昇したのと考えられた。一方、DB は血管平滑筋の α 受容体や β_2 受容体に対する反応性が弱いために、血圧への影響は小さかったと考えられた^{10, 19, 22)}。AM および ML では、SVR の減少が CO の増加による血液量増加を上回ったため、用量依存性の AP

の低下が起きたものと考えられた。従って、低血圧を伴う症例での AM あるいは ML の使用にあたっては、十分なモニターと血管収縮薬などと併用する必要があると考えられた。

DA および DB の SVR 減少は、血管平滑筋における β_2 受容体刺激^{8, 25)} や DA のドパミン受容体刺激⁸⁾ による血管拡張のためと考えられた。AM および ML での SVR 減少は、血管平滑筋に存在する PDE III 阻害作用^{1, 15)} によると考えられた。

RPP は、心筋における酸素消費量の良い指標であるとされている。いずれの薬剤においても、RPP は投与前と比較して明らかに低下することはなく、酸素消費量の減少を招くことはなかった。AM および ML では RPP の変化は小さく、同程度の CO 増加を得た場合でも、DA および DB より心筋酸素消費量の増加は小さいと考えられた。DA および DB において用量依存性に PAP の上昇傾向が認められた。これは心収縮力増加に伴う右室からの駆出血流量増加が肺血管抵抗低下よりも優位に働いたことによるのかもしれない。AM および ML は、肺血管に対しても拡張作用を持つ²³⁾。今回の結果でも、PAP はほぼ変化しないかあるいは若干の減少を示し、AM の高用量では DA および DB と有意差が見られた。PAP の変化は PVR の変化と相関していた。今回の正常な PAP および PVR の動物ではあまり大きな変化を示さなかったが、肺高血圧症を伴った右心不全例では、十分な適応があるものと予想される。また、AM および ML では、PAWP と RAP も用量依存性の低下傾向を示し、容量血管の拡張も生じたものと考えられた。これらの作用は、肺鬱血や肺水腫を合併している場合に有効であり、僧帽弁閉鎖不全など肺水腫を伴ったうっ血性心不全の急性期などには、特に効果的であると考えられた。

今回の検討結果では、血液ガスにおける薬剤投与の影響はほとんどみられなかった。これは吸入酸素濃度を 100%, ETCO_2 も一定に保つことによって、薬剤投与による肺ガス交換への影響が打ち消されたためである。他方、肺ガス交換の状態

は一定に保たれたため、 PO_2 や PCO_2 変動の影響を除外して薬剤投与による循環器系への影響だけを評価できたと考えられた。

本研究の結果から、今回検討した 4 つの薬剤は、検討した各用量でほぼ同程度の CO 増加が得られることが明らかとなった。同時に全身循環および肺循環に及ぼす影響はそれぞれ異なった点があった。低血圧を伴う心不全例では、血圧上昇作用を期待できる DA が有効であると考えられた。また、DB は、血圧に及ぼす影響が少なく、血管抵抗を減少させる効果があることから、低心拍出量の多くの症例に対して適応可能であると考えられた。AM および ML の間に若干の差違は見られたものの投与前値のずれを考慮すると、今回の結果から明確な効果の違いを認めることは出来なかった。AM および ML は心筋酸素消費量の増加が DA および DB よりも小さく、血管収縮を伴った心不全例により有利であると考えられた。また、肺鬱血、肺水腫、右心不全例に対しても有効性を持つものと考えられた。また、4 つの薬剤のいずれも高用量で用いると HR の上昇が大きくなり、さらに、DA および DB においては心筋酸素消費量の増大等が、AM および ML においては血圧の低下が強くなるために、できる限り今回用いた中用量までの量で用いることが望ましいと考えられた。

要 約

全身麻酔下の犬において、ドパミン (DA)、ドブタミン (DB)、アムリノン (AM) およびミルリノン (ML) が全身・血液ガス交換に及ぼす影響を比較し、病態による強心薬使い分けの指標の確立を目指した。

いずれも心拍出量は、用量依存性に同程度に増加した。DA および DB は心拍数、心筋酸素消費量を増加させた。DA は動脈圧を高用量で増加させた。DB は動脈圧への影響は小さかった。AM および ML は、動脈圧、血管抵抗および肺動脈楔入圧を低下させ、高用量においては心拍数を増加させたが、心筋酸素消費量の大きな増加はなかった。DA は低血圧を伴う心不全症例に、DB は

多くの低心拍出量症例に、AM および ML は特に血管収縮を伴った心不全に対して有効性が高いと考えられた。いずれも、高用量で用いると心拍数および心筋の酸素消費量の上昇が顕著となった。

文 献

- 1) Alousi, A.A., Farah, A.E., Leshner, G.Y. and Opalka, C.J., Jr. (1979) : Cardiotonic activity of amrinone—Win 40680 [5-amino-3,4'-bipyridine-6(1H)-one]. *Circ. Res.* 45 : 666-677.
- 2) Alousi, A.A., Stankus, G.P., Stuart, J.C. and Walton, L.H. (1983) : Characterization of the cardiotonic effects of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on isolated tissues from several animal species. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5 : 804-811.
- 3) Bernard, J.M., Wouters, P.F., Doursout, M.F., Florence, B., Chelly, J.E. and Merin, R.G. (1990) : Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72 : 659-662.
- 4) Bistner, S.H. and Ford, R.B. (1995) : *Handbook of Veterinary Procedure and Emergency Treatment*, pp71. W. B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia.
- 5) Boncyk, J., Redon, D. and Rusy, B. (1984) : Hemodynamic effects of amrinone in dogs anesthetized with halothane : comparison with isoproterenol and dobutamine. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 44 : 347-354.
- 6) Braunwald, E.G.E. (1986) : New positive inotropic agents. *Circulation* 73 : III-1.
- 7) Bristow, M.R., Ginsburg, R., Minobe, W., Cubicciotti, R.S., Sageman, W.S., Lurie, K., Billingham, M.E., Harrison, D.C. and Stinson, E.B. (1982) : Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.* 307 : 205-211.
- 8) Cobb, F.R., McHale, P.A., Bache, R.J. and Greenfield, J.C., Jr. (1972) : Coronary and systemic hemodynamic effects of dopamine in the awake dog. *Am. J. Physiol.* 222 : 1355-1360.
- 9) Colucci, W.S., Wright, R.F., Jaski, B.E., Fifer, M.A. and Braunwald, E. (1986) : Milrinone and dobutamine in severe heart failure : differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness. *Circulation* 73 : III175-183.
- 10) Dai, X.Z., Chen, D.G. and Bache, R.J. (1989) : Alpha-adrenergic effects of dopamine and dobutamine on the coronary circulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14 : 82-87.
- 11) Eble, J.N. (1964) : A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 145 : 64-70.
- 12) Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, N. and Blinks, J.R. (1986) : Effects of new inotropic agents on cyclic nucleotide metabolism and calcium transients in canine ventricular muscle. *Circulation* 73 : III117-133.
- 13) Goldberg, L.I. (1972) : Cardiovascular and renal actions of dopamine : potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* 24 : 1-29.
- 14) Holmes, J.C. and Fowler, N.O. (1962) : Direct cardiac effect of dopamine. *Circulation Research* 10 : 68-72.
- 15) MacCannell, K.L., Giraud, P.L. and Hamilton, G.G. (1983) : Haemodynamic responses to dopamine and dobutamine infusions as a function of infusion. *Pharmacology* 26 : 29-39.

- 16) Makela, V.H. and Kapur, P. A. (1988) : Is milrinone equivalent to amrinone during enflurane anesthesia in the dog? *Anesth. Analg.* 67 : 349-355.
- 17) McNay, J.L. and Goldberg, L.I. (1966) : Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 151 : 23-31.
- 18) Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H.Y., Matsunaga, S. and Sasaki, N. (1997) : Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 58 : 885-890.
- 19) Robie, N.W. and Goldberg, L.I. (1975) : Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am. Heart. J.* 90 : 340-345.
- 20) Silver, P.J., Harris, A.L., Fort, D.J., Perrone, M.H. and Evans, D.B. (1987) : Effects of the cardiovascular agents amrinone and milrinone on phosphodiesterase (PDE) isozymes and contractile force in guinea pig cardiac and vascular tissue. *Federation Proceedings* 46 : 373.
- 21) Siostrzonek P, K.M., Delle-Karth G, Haumer M, Koller-Strametz J and Heinz G. (2000) : Milrinone therapy in catecholamine-dependent critically ill patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 44 : 403-409.
- 22) Sonnenblick, E.H., Frishman, W.H. and LeJemtel, T.H. (1979) : Dobutamine : a new synthetic cardioactive sympathetic amine. *N. Engl. J. Med.* 300 : 17-22.
- 23) Tanaka, H., Tajimi, K., Moritsune, O., Kobayashi, K. and Okada, K. (1991) : Effects of milrinone on pulmonary vasculature in normal dogs and in dogs with pulmonary hypertension. *Critical Care Medicine* 19 : 68-74.
- 24) Tuttle, R.R. and Mills, J. (1975) : Dobutamine : development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ. Res.* 36 : 185-196.
- 25) Vatner, S.F., Mcrichie, R.J. and Braunwald, E. (1974) : Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dog. *J. Clin. Investigation.* 53 : 1265-1273.
- 26) Wagner, J.G. (1974) : A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16 : 691-700.
- 27) Wallis, R.M., Corbin, J.D., Francis, S.H. and Ellis, P. (1999) : Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *American Journal of Cardiology* 83 : 3C-12C.
- 28) Walter, B., Bauer, R., Gaser, E. and Zwiener, U. (1997) : Validation of multiple colored microsphere technique for measurements in newborn piglets. *Basic. Res. Cardiol.* 92 : 191-200.
- 29) Weishaar, R.E., Burrows, S.D., Kobylarz, D.C., Quade, M.M. and Evans, D.B. (1986) : Multiple molecular forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase in cardiac and smooth muscle and in platelets. Isolation, characterization, and effects of various reference phosphodiesterase inhibitors and cardiotonic agents. *Biochem. Pharmacol.* 35 : 787-800.