

**TEDAVİYE REFRAKTER KALB YETMEZLİKLERİNDE
VAZODİLATATÖR TEDAVİ**

Dr. Ahmet Hulusi KÖKER*

Ö Z E T :

Önce Tedaviye Refrakter Kalb yetmezlikleri üzerinde duruldu. Daha sonra Vazodilatatör tedavinin Farmakolojisi, Hemodinamiği, Tedavide ana prensipleri, Klinik İndikasyon ve Kontraindikasyonları, kısa ve uzun süreli tedavide alınan klinik sonuçlar, Digital ve Diuretiklere göre tedavideki yeri, Hastanın yaşam süresine etkisi gibi konular üzerinde açıklamalar yapıldı. Vazodilatatör tedavinin bugünkü durumu tesbit edilmeye çalışıldı.

S U M M A R Y :

**VASODILATOR DRUGS THERAPY IN THE TREATMENT OF
CARDIAC FAILURE WHICH IS REFRACTIVE FOR
THERAPY :**

Fist, some informations are given about cardiac failure which is resistant to therapy.

Later on, some subjects, are explained. Such as, pharmacology and hemodynamics of vasodilator drugs therapy; basic principles in the treatment; indications and contraindications; clinical results in the treatment for short and long period of time; it's place in the therapy according to digitalis and diuretics and it's effect on patient's life period.

Finally, tried to evaluate of to day's place of vasodilator drugs therapy.

Paracelsus'un yazdığı Calomel «Cıvalı Diüretik» ile Kırmızı Yüksük Otu «Digitalis purpurrae», uzun yıllardan beri kalb yetmezliklerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlara ancak son yıl-

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Öğretim Üyesi.

larda Modern Diüretikler ile pozitif inotrop etkili yeni ilaçların eklenmiş olmasına rağmen, Tedaviye refrakterlik problemi henüz çözülememiştir. Bugün Tedaviye refrakterlikden, Digital ve Diüretik tedaviye rağmen, düzelmeyen Kalb Yetmezliği vak'aları anlaşılmaktadır. Bu vak'alarda, Tanı yeniden gözden geçirilerek, Etiyoloji ile diğer Faktörlerin araştırılması gereklidir. Myokardı ileri derecede bozan sebebe göre tedavi uygulanmalıdır.

Tedaviye Refrakter Kalb Yetmezliklerinin önce patogenezi bilmemiz gereklidir. Bunlar aşağıda açıklanacağı gibi; Myokardiyal, Perikardiyal, Endokardiyal, Ekstrakardiyal ve Ekzogen sebepler olarak sıralanmaktadır.

DİGİTALE REFRAKTER KALB YETMEZLİKLERİNİN PATOGENEZE GÖRE SINIFLANDIRILMASI «Riecker» (17)

I — Myokardiyal Sebepler : 1. Kronik Kalb Yetmezliklerinin Terminal devresi, 2. Myokarditler, 3. Kalb Duvarı Anevrizmaları, Trombo Embolik olaylar, 4. Depo Hastalıkları, 5. Akromegali Kalbi, 6. Amiloidoz, 7. Alkolik Kalb Hastalığı, 8. Obstruktif Myokardiyopati.

II — Perikardiyal Sebepler : 1. Akut Perikarditler, 2. Zırlı Kalb, 2. Perikard'da sıvı toplanması, 4. Dressler - Sindromu, 5. Tümörler (Atriyal Mikzom), Kistler.

III — Endokardiyal Sebepler : 1. Endokardit, 2. Kapak Hastalıkları, 3. Endokardiyal fibrosis (Löffler, Carcinoid).

IV — Ekstrakardiyak Sebepler : 1. Arteriyel Hipertansiyon, 2. Pulmoner (Akut - Kronik Cor pulmonale), 3. Renal (Üremi), 4. Hormonal (Hipertroidi, miksödem).

V — Ekzojen Sebepler (İlaç) : 1. Digital İntoksikasyonu, 2. Negatif İnotrop İlaçlar.

Patogenezi gözden geçirirken, hastalığın etiyolojik teşhisinde bir kusur olup olmadığı tesbit edilmelidir. Buna göre yapılacak tedavi ile refrakterlik problemi muhtemelen çözülecektir.

Patogeneze göre yapılan, tedavi hususundaki açıklamalar aşağıda sıralanmıştır;

**DİGİTALE REFRAKTER KALB YETMEZLİKLERİNDE TEDAVİ
«STRAUER» (18)**

I — **Kalb Hastalıklarının Tedavisi** : 1. Koroner Arterler : (Aorto - Koroner Ven Bypass'ı Antianginal ilaçlar, Profilaktik ilâçlar, Immuncsupressif ilâçlar «Immuncomplex Vasculitis»)

2. Ventrikül Myokardı : Anevrizmektomi, Betablokerler, Kalسيوم Antagonistleri, Diğer pozitif inotrop ilâçlar.

3. Kapak Hastalıkları : (Commissurotomi, Kapak Replasmanı),

4. Perikard Hastalıkları : : (Ponksiyon, Drenaj, Pencere açılması),

5. Ritm oluşumu ve İletim : (Pacemaker, Defibrillation, Betablokerler, Antiaritmikler, İnsulin - Glukoz - Potasyum İnfuzyonu)

II — **Kalb Dışı Hastalıkların Tedavisi (18)** : 1. Oksijen İnhalasyonu, Kan nakli, Cerrahi Tedavi, 2. Kan Viskozitesi (Poliglobuli, Polisitemi, Anemi, Paraproteinemi), 3. Hormon Tedavisi; (Tiroid Hastalığının Suppression ve Substitution Tedavisi), 4. Sistemik İmmunopatilerin Tedavisi (Immunsuppressif, Steroid). Lupus Kardiyomyopatisi, Progressif Sclerodermi, Periarteritis nodosa), 5. Renal (Hemodiyaliz, Peritondiyalizi), 6. Digital Zehirlenmesi Tedavisi.

III — **Pozitif İnotrop Diğer İlaçlar** : (Prenalterol, Pirbuterol, Amrinon, Sulmazol, Dopamin, Dobutamin) (16).

IV — Diüretikler,

V — Genel Tedavi (Dinlenme, Diyet vs.)

VI — Vazodilatatörler.

Digitale refrakterlik mevcut ise, diğer pozitif inotropların verilmesi en makul bir uygulama olmalıdır. Fakat, bu ilâçlar henüz deneme safhasında olduğundan güvenmek zordur. Ancak, denenmiş olanları da vardır; Şok, Kollaps, Akut Dolaşım Yetmezliği veya Pompa Yetmezliği gibi kritik durumlarda, Digital ve Diüretiklerin dozunu artırmak yerine, ilave olarak, bir kaç gün müddetle, Dopamin ve Dobutamin İnfuzyonları uygulandığı taktirde, ayrıca bir

vazodilatatörün eklenmesi suretiyle, kalıcı ve kompenzasyon sağlanabilmektedir (16).

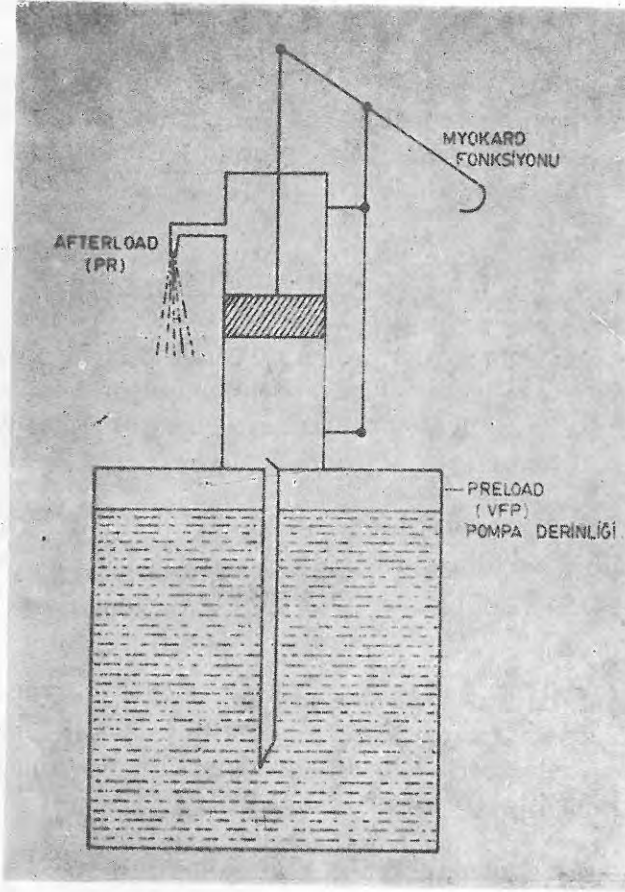
VAZODİLATATÖRLER

Otuz yıldan beri, vazodilatatör ilâçların, Akciğer stazını düzelttiği bilindiği halde, Periferik etkisi bilinmiyordu. Son yıllarda, Preload ve Afterload anlaşıldıktan sonra tekrar tedavi alanına girmiş oldu. Vazodilatatör tedavi ile semptomların hafiflemesi, biz hekimlere, Digitalis ve Diüretikler gibi uzun zaman uygulanabildiği takdirde, bu hastaların hayatını bir müddet daha uzatabileceği ümidini getirmiştir. Bu ümitler, bütün dikkatleri üzerine çekmiş ve hızla uygulanmaya başlanmıştır. Fakat son çalışmalar, bu tedavinin de bir hududu olduğunu ve o kadar da başarılı olmadığını ve ayrıca gelişigüzel rutin olarak da, her kalb yetmezliğinde kullanılmayacağını ortaya çıkarmıştır (20).

Normal kişilerde, kanın dağılımı şöyledir; Venlerde % 64, Arterlerde % 15 - 20, Akciğerlerde % 9, kalbde ise % 7 oranında bulunmaktadır. Vazodilatatörler, isminden de anlaşıldığı gibi, damarları genişletmek suretiyle, kanı damarlarda topluyarak, staz bölgelerini rahatlatmaktadır.

Ağır Kalb yetmezliklerinde oluşan Hemodinamik değişiklikler; artan Angiotensinojen II sonucunda, Periferik Vasküler direnç (Afterload) artar, tam boşalamıyan Sol ventrikülde, Dolma Basıncı (Preload) artarak akciğer stazı meydana gelir. Sağ ventrikülde'de Dolma Basıncı artması sonucu, Periferik staz (Preload) meydana gelecektir. En önemli hemodinamik değişme de Atım Volümünün ve Debinin düşmüş olmasıdır. Hemodinamik değişmelerle; Frank Starling ve Vasküler Fonksiyon eğrileri sağa yer değiştirmektedir (2, 6).

Kalb ventriküllerini birer Emme - Basım Tulumba olarak düşünürsek, iki senkron Tulumba yan yana seri bağlı çalışacaklardır. Aşağıdaki şekil'de böyle tek bir Tulumba, konunun daha iyi anlaşılması bakımından örnek olarak çizilmiştir (Şekil 1) (9).



Şekil 1: Burada Sağ ve Sol Ventriküllere benzetilen, bir Emme - Basma Tulumba şematize edilmiştir. Afterload; Musluktan suyun çıkışına karşı olan dirençtir. Preload; Ventrikül, Dolma Basıncı veya Depodaki Pompa derinliğini ifade etmektedir. PR : Periferik Rezistans VFP : Ventrikül Dolma Basıncı

Vazodilatatör Maddeler : (20)

Bunların homojen kimyevi bir grubu yoktur. Etkilediği yere ve ilave etkilerine göre, aşağıdaki şekilde sınıflandırılmışlardır :

I — Arterioller Vazodilatatörler : Periferik direnci düşürmek suretiyle, kalbin önündeki yükü (Afterload) azaltarak, debiyi, artırırlar. Prototipi Dihydralazindir. Nepresol adı ile piyasada Tabletleri vardır. Oral yol ile günde 3x75 mg ile başlanarak 3x300mg.'a kadar arttırılabilir. Hydralazin (Apresolin) de arterioller dilatasyon yapar ve intravenöz şekilde uygulanır.

Yan etkileri; Baş ağrısı, Ateş, Hipotoni, Periferik Nöropati, Trombositopeni ve Lupus erithematosisten ibarettir.

II — Venöz Vazodilatatörler : Venöz dilatasyonla; venlerde kan toplanarak göllenme «Venös pooling» oluşur. Venöz dönüş azalacağından, Ventrikul Dolma Basıncı (Preload) düşer ve kalbe geri dönen kan azalır (1).

Prototipi Nitroglycerimdir. Piyasada sublingual, Oral, Pomad, Spray, Retard ve Ampul şeklinde preparatları vardır. Acil durumlarda İnfüzyon şeklinde, 1 - 2 mg/saat veya 5 - 15 mg/dk verilmektedir.

İsosorbitdinitrat (ISDN) : İsoket, Sorbit, İsoldil adı altında preparatları ve bunların 5, 10, 20 mg.'lık tabletleri vardır. Günde 40 - 60 mg. kadar verilebilmektedir. Önemli yan etkileri; Baş ağrısı ve cilt allerjisinden ibarettir (11).

III — Arterioller ve Venüler Vazodilatatörler :

Arteriyal dilatasyonla, artmış olan periferik direnci (Afterload) düşürmek suretiyle ventrikülün kolay boşalmasını sağlıyarak, Atım Volümü ve debiyi arttırırken, diğer taraftan'da venüler vazodilatasyon ile, venlerde kanı toplamak, «Venös pooling» oluşturmak suretiyle, Ventrikül dolma basıncını düşürerek, stazı azaltmakatdırlar.

Prototipi Prazosindir. Piyasada Minipress adında 1, 2, 5 mg. lık tabletleri vardır. Ağır kalb yetmezliklerinde, kısa devrede başarılı uzun devrede ise, Vak'asına göre değişmek üzere, tanı başarılı olmyan sonuçlar alınmıştır. Uzun süreli tedavide, İmmunobiyolojik reaksiyonlarla meydana gelen, refakterlik vak'alarına rastlanmıştır.

tır. Ortostaz ve Senkop yaptığından; ilk doz 1 mg olarak, tercihen, hasta yatar pozisyonunda iken verilmelidir, daha sonra gittikçe doz arttırılmalı, günde 3x2 mg - 4x5 mg'a kadar verilmelidir. Böyle uygulanmadığı takdirde, «First dose effect» denilen ve bir kaç gün Hipotansiyonla seyreden, ağır bir klinik tablo meydana gelmektedir. Yan etkileri : Ortostaz, Senkop, Palpitation, Aptallık, Baş ağrısı, L.E. ve Tachyplaxie olarak sıralanabilir (7, 8, 14).

Nitroprussidnatrium; Piyasada Nipruss ve Nipride adında, iki üç gün İnfüzyon tedavisi şeklinde uygulanan (16 - 400 mg/dk) preparatları vardır. Bu ilaç Karaciğerde Thiozyanat üzerinden metabolize olmaktadır. Uzun süreli tedavilerde, kan seviyesi 50 - 100 mg/L üzerine çıktığında, Thiozyanat intoksikasyonu sonucu ağır bir Psikoz meydana gelmektedir. Buna karşı, birlikte Sulphydril İnfüzyonu (% 10..... 1 - 3 ml/saat) yapılırsa, intoksikasyon meydana gelmemektedir. İlk dozun 10 mg/dk olarak başlanması Kan basıncı kontrolü altında, yavaş yavaş arttırılması tavsiye edilmektedir.

Phentolamin'de arterio - venüler vazodilatasyon yapar. Piyasada «Regitin» adında, ampulleri vardır. İnfüzyon şeklinde (700 - 2800 µg/dk) uygulanmaktadır (10).

II — Vazodilatatör ve Pozitif İnotrop etkili ilaçlar : Prototipi Amrinondur. Bir Bipyridin derivatıdır. Oral olarak günde 3x1,6 mg olarak verilir, etkisi doksan dakika sonra başlayarak, altı saat devam etmektedir. Bu ilaç üzerinde çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Ağır kalb yetmezliklerinde, Digitalsız bu ilacın, yalnız başına prognozu düzeltebileceği ümidi belirmiştir (13, 14).

Sulmazol (ARL - 115 BS)'da bu gruba girmektedir. Bir İmidozal Pyridin derivatıdır. Saatte 50 mg hızla verilir. Karaciğer fonksiyonlarını bozarak, enzim yükselmelerine sebep olmaktadır. Doz azaltıldığı takdirde yan etkileri ortadan kalkmaktadır. Uzun süreli tedavide başarılı olduğu ve Efor Kapasitesini düzelttiği gözlenmiştir. Bilhassa iskemik kalb yetmezliklerinde olumlu sonuçlar alınmıştır (19).

V — Vazodilatatör ve Renin Angiotensin Sistemi Depressörleri (20) :

Prototipi Captopril'dir. Piyasada «Lopirin» adında, 25, 50, 100 mg. lık tabletleri vardır. Ağır kalb yetmezliklerinde, Angiotensin II artışını önleyerek vazodilatasyon meydana getirmektedir. Direkt olarak Angiotensinaz fermentini inhibe etmektedir. Hipotoni yaptığından, ilk dozun (3x25 mg), hasta yatar pozisyonunda verilmesi, daha sonra altı saatte maximum doza (100 - 150 mg.) çıkılması önerilmektedir. Diğer yan etkileri; Bradikardi, Nefrotik Syndrom, Kreatinin artması, Proteinüri, Lökopeni, Agranulositoz ve dilde tat değişiklikleri olarak bildirilmektedir. Teprotid; bu ilâç'da Renin Angiotensin sistemini deprasyona uğratmakta ve vazodilatasyon yapmaktadır.

İyi bir vazodilatatörde aranan özellikler şunlardır : 1. Yan etkileri az, 2. Dozajı kolay, 3. Oral uygulanabilmeli, 4. Uzun tedavide refrakterlik oluşmamalı, 5. Arteriyel ve venöz etkili olmalıdır.

İNDİKASYONLARI (3) :

Önce, daha önceden tesbit edilen TANI, yeniden gözden geçirilmeli, gerekirse yeni ilâçlarla veya operasyonla hastalığın etiyolojik tedavisi yapılmalıdır. Daha sonra, hemodinamik araştırma yapılarak durum tesbiti yapılmalıdır. İstirahatte : LVEDP \geq 15 mmHg ve C.İ $<$ 2,5 L/min/m² olmalıdır. Ayrıca Radyolojik olarak da kalbin büyümüş olması gerekmektedir. (LVE DP : Sol ventr. Diyas. Sonu Basıncı, C.İ Kalb İndeksi).

2. **Mitral Yetmezliği** : Genellikle arterio - venüler vazodilatatörler ile venöz vazodilatatörler kullanılmaktadır. Burada periferik direncin (Afterload) düşmesi ile sistol kolaylaştığından, Aortaya daha fazla kan atılmaktadır. Bunun sonucunda, sol ventrikülde diyasistol sonu volüm ve dolma basıncı düşeceğinden, diyasistol rahatlayacak ve sistolik mitral regurgitasyonu'da azalacaktır. Sol Atriyumda basınç azalacak ve Akciğer Stazı kaybolacaktır.

3. **Aorta Yetmezliği** : Burada da venöz veya arterio - venöz Vazodilatatörler kullanılmaktadır. Periferik direncin düşmesi ile sol ventrikül sistol ve diyasistolü rahatlamakta ve Aortaya fazla kan atılmaktadır. Bunun sonucu olarak, aortadan diyasstolde geri gelen kan miktarı (Regurgitation) azalacaktır ki, bu da hem sol ventriküle ve hem de küçük dolaşıma rahatlık vermektedir.

4. Ventriküler Septal Defekt : Vazodilatörler periferik direnci (Afterload) düşürerek, septal defektten geçen shant debisini de azaltacağından, sol ventriküle rahatlık verecektir.

KONTRAİNDİKASYONLARI (3) :

1. Aorta darlıkları (Subvalvuler, valvuler, supravalvuler)
2. Hipertrofik Kardiyomyopatiler
3. İnfiltratif Myokard Hastalıkları (?)

KLİNİK UYGULAMA :

Vazodilatör tedavideki amaç, periferide artan rezistansı azaltmak ve Ventrikül dolma basıncını düşürmek suretiyle debiyi arttırmaktır.

Vazodilatör Tedavi :

1. Hipotoni olmamalıdır. Sistolik Kan basıncı 100 mm Hg olmalı, tedavi esnasında 5 mmHg dan daha fazla düşmeler olmamalıdır. Eğer hipotansiyonda, arteriyel vazodilatatörler verilirse, daha da düşeceğinden senkop olur.

2. Hipovolemi olmamalıdır. Hastanın intensif Diüretik tedavi görmesi sonucu sıklıkla Hipovolemi oluşmaktadır. Esasında, kan basıncının 80 mm Hg'nun altına düştüğü vak'alarda Diüretikler derhal kesilmelidir. Çok defa bu önemli konuya hasta başında dikkat edilmemektedir. Hipovolemi oluşmuş bu tip vak'alarda, 2 - 3 gün diüretik tedavi kesilmelidir. Vazodilatatörler küçük test dozları halinde başlanmalı ve mutlaka, «first dose effect» tehlikesinden dolayı, yatakta yatarken başlanmalı, staz azaldıkça ve Efor kapasitesi düzeldikçe doz arttırılmalıdır. Tercihen Artenö - venöz etkili kombine preparatlar kullanılmalıdır. Kronik Hipovolemide; Baş ağrısı, Baş dönmesi, Ortostatik Takikardi gibi şikayetlerin yanında, Santral Venöz Basıncı'da düşük olarak tesbit edilir.

3. Akciğer stazı ön plânda olan vak'alarda (PCP↑, LVFP ↑), her an akciğer ödemi tehlikesi vardır. Bunlara profilaksi için, Nitroglycerin gibi vazodilatatörler verilmelidir. Çünkü, venöz vazodilatatör tedavi, aynen sağ, kalbe dönen kan miktarını azaltmak amacı ile yaptığımız; kan alma, Turnike, Diüretik tedaviye eş ol-

maktadır. Vazodilatatörler'de «Venös pooling» oluşturarak, akciğeri rahatlatmaktadır (12). (PCP : Pulmoner Kapiller Basıncı, LVFP : Sol Ventrikül Dolma Basıncı).

4. Debi düşüklüğü ön planda olan hastalar;

Dalgınlık, Baş ağrısı ve Baş dönmesinden şikayet ederler. Bu hastalarda Total Periferik Rezistans arttığından arteriyel vazodilatatörler daha yararlı olmaktadır.

5. Ağır vak'alarda, genellikle, Akciğer stazı ile Debi düşüklüğü birlikte olmaktadır. Bu tip vak'alarda; Arteriyel ve Venöz Vazodilatatörler birlikte verilmeli veya Kombine etkili preparatlar tercih edilmelidir.

- a) Venöz Vazodilatatör (İSDN) ve Hydralazın (Nepresol)
- b) Prazosin (Minipress)
- c) NPN (Nipruss)

6. Vazodilatatör tedavi esnasında; Su ve Tuz tutulması olduğundan tedaviye Diüretikler ve Aldosteron Antagonistleri ilave edilmelidir.

Tedavinin Kontrolü :

1. Kan Basıncı Sistolik 5 mm Hg'den daha fazla düşmemeli,
2. Kalb Frekansı az düşmeli,
3. Debi artmalı,
4. Dispne azalmalı (Efor Kapasitesi düzelmelidir.)
5. Kalbin büyüklüğü, radyolojik olarak tedaviden sonra küçülmelidir. Akciğer Stazı'nın gerilemesi önemli bir kriter değildir.

S O N U Ç L A R :

1. Arteriyel Vazodilatatörler : Kısa süreli tedavide, geçici düzelmeler görülmektedir. Uzun süreli tedavide ise, istirahatle düzelmiş olan, hemodinamik düzelme, eforda bozulmaktadır. Ayrıca ilaca karşı tolerans'da oluşmaktadır. Bu tedaviye Nitratların eklenmesi ile de iyi bir prognoz sağlanamıyor. Bu vak'alarda Pulmoner Kapiller Basıncı (PCP) yüksekliği oranında, hastanın yaşama şansı azalmaktadır. Arteriyel Vazodilatatör tedaviye, pozitif inotrop etkili Amrinonun eklenmesi de prognozu düzeltiyor.

2. Venöz ve Art - Venöz Vazodilatatörler : Kısa ve uzun süreli tedavilerde başarılı olabiliyor. Buna rağmen, uzun tedavide biyo-

lojik karşıt reaksiyonlarla Tolerans oluşması ve yan etkileri tedaviyi güçleştirmektedir.

a) ISDN (İsoket, İsordil), b) Prazosin (Minipress)

3. Myokardın oksijen sarfını azaltmasına rağmen, Digitalin yerini tutamamıştır. Birlikte pozitif inotrop etkili ilâçlar ile Diüretiklerin verilmesi zorunluluğu vardır.

4. Hastanın hayatını uzattığına dair bir yayına rastlanmamıştır. Aksine yan etkilerinden dolayı bir çok problemleri de beraberinde getirmiştir. Rutin tedavi alanına girebilmesi için, daha bir çok araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. İndikasyonları : a) Tedaviye Refrakter Ağır Kalb Yetmezlikleri, b) Mitral Yetmezliği, c) Aorta Yetmezliği, d) Ventriküler Septal Defekt.

6. Kontraindikasyonları : a) Hipotoni (Aort - Darlıkları, Hipertrofik Kardiyomyopati (HOCM, HRCM), b) Hipovolemi.

7. Hafif kalb yetmezliklerinde, vazodilatörler henüz denenmemiştir. Belkide bu tip vak'alarda daha başarılı sonuçlar alınacaktır.

Tedaviye Refrakter Kalb Yetmezliklerinde Vasodilatör ve pozitif inotrop ilaçlarla yapılan yoğun araştırmalar; Digital ve Diüretiklerden daha etkili ve insan ömrünü biraz daha uzatabilecek, yeni ilâçları yakın bir gelecekte bulacaktır.

KAYNAKLAR

- (1) Bussmann W.D. : Einfluss von Vasodilatorien auf die chronische Herzinsuffizienz, Med klin, seite 249 - 253, Nr : 9, 76, 1981.
- (2) Burkart. F. : Wirkungsweise der Vasodilatorien, Cardiology 65 (Suppl 1), Seite 45 - 48, 1980.
- (3) Bubenhimer. P; Vasodilatorien in der Behandlung der Herzinsuffizienz bei Klappenfehler, Cardiology 65 (Suppl 1) : 74 - 79, 1980.
- (4) Chatterjee. K : Hydralazin und Amrinon in der Langzeitbehandlung der Herzinsuffizienz, Herz, No : 4, Seite : 187 - 198, Aug, 1983.
- (5) Franciosaf A, Leddy C.L. et al : Importance Venodilatorien During Long Term Vasodilator Therapie of Chronic Left Ventricular Failure, Zeitsch. Kard. 72, Suppl. 3, 168 - 172, 1983.

- (6) Westermann. K.W. Vasodilatoren; In Holtz. F. Bossenge. E.: Physiologische Aspekte der Vasodilatator Therapie bei Herzinsuffizienz, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 20 - 32, 1980.
- (7) Westermann. K.W.: Vosodilatoren; In Himmler. FCH: Haemodynamischer Wirkungsvergleich von Prazosin und Nitroglycerin bei der schweren Herzinsuffizienz, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 103 - 113, 1980.
- (8) Himmier F. Ch: Haemodynamischer Wirkung von Prazosin bei Patient mit Schwerer Herzinsuffizienz, Herz Kreislauf. 12, No: 7, Seite 317 - 322, 1980.
- (9) Westermann K.W: Vasodilatoren; In, Kreuzer. H.: Möglichkeiten und Grenzen einer Behandlung mit Vasodilatoren, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 36 - 52, 1980.
- (10) Westermann. K.W.: Vasodilatoren: In. Kerting F.: Vasodilatatorische Therapie mit Alpha - Rezeptoren, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 52 - 60, 1980.
- (11) Westermann. K.W.: Vasodilatoren; In, Lemke, R. Bussmann, W.D. Orale Langzeittherapie der therapie refraktaeren chronischen Herz in suffizienz mit Isosorbidinitrate in Vergleich zu Phentolamin, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 66 - 76, 1980.
- (12) Westermann, K.W: Vasodilatoren; In, Leinberg, H.: Invasive und Nichtinvasive Funktions parameter zur Kontrolle der Therapie mit Vasodilatatorischen Substanezn, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite, 81 - 88, 1980.
- (13) Likoff M.F., Weber. K.T. et al: Amrinon, eine viel versprechende neue Substanz zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, Herz, No: 4, Seite 199 - 205, Aug, 1983.
- (14) Westermann. K.W: Vasodilatoren; In, Mathey D, Kuch K.H.: Langzeitbehandlung der Herzinsuffizienz, Erfahrungen mit Hydralazin und Prazosin, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 93 - 102, 1980.
- (15) Westermann, K.W: Vasodilatoren; In, Nechwatal, W.: Vasodilatatorische Effekte von Furosemid und Piretonid bei Patient mit koronarer Herzkronkheit, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 116 - 125, 1980.
- (16) Ral. A.P. Tweddal, A.C. et al: Klinische Anwendung der positiv inotrop wirkenden substanzen, Dopamin, Dobutamin, Prenalterol, Herz, No: 1, Seite 23 - 33, Febr, 1983.
- (17) Riecker G.: Klinische Kardiologie, Spr. Verlag, 1982, Seite 616 - 621.
- (18) Riecker. G.: Therapie innerer Krankheiten, Spr. Verlag, 1982, Seite 61 - 65.
- (19) Smons. M.L. et al: Haemodynamische Effekte von Sulmazol (ARL - 115 BS) einen neuen vasodilatatorisch und positiv inotrop wirkenden Substanz bei Patient mit kardiogenen Schocks, Herz, No: 1, Seite 34 - 40, Febr. 1983.
- (20) Westermann. K.W. Vasodilatoren; In, Stepanek F.: Pharmakologische Aspekte der vasodilatatorischen Therapie der Herzinsuffizienz, Gerhard Witzstrock Verlag, Seite 11 - 18, 1980.