

AMRİNON: Yeni bir kardiyooktif ilaç

Dr. Yüksel KESİM (x)
Dr. Hasan GACAR (xx)

ÖZET:

Kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları ile bu hastalıkların komplikasyonları bugün dünyadaki ölüm nedenleri arasında en ön sırayı almaktadır. Kalp hastalıkları içerisinde konjestif kalp yetmezliğinin önemli bir yeri vardır. Son senelerde konjestif kalp yetmezliğinde kullanılabilecek ve digitalin sakıncalarını göstermeyen bir ilaç aranmıştır. Yapılan çalışmalar esnasında Amrinon ismi verilen yeni bir ilaç ortaya çıkmıştır. Bu ilaç hakkındaki yayınlardan bir kısmı derlenip takdim edildi.

GİRİŞ:

1787 senesinde digitalis purpurea'nın kardiyovasküler etkilerini William Withering'in tarif etmesinden beri hemen hemen iki yüzyıl geçmiştir. O zamandan bu yana konjestif kalp yetmezliğinin esas tedavisi hala kardiyak glikozidlere bağlıdır. Her ne kadar kardiyak glikozidlerin yüzlerce araştırılmışsa da hiç birisinde geniş bir terapötik indeks bulunamamıştır. Dozun biraz artması halinde veya ilacın sık verilisinde hayatı tehdit eden aritmiler ortaya çıkar.

Noradrenalin, izoproterenol, dopamin ve dobutamin kronik konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde mahdut role sahiptirler. Ayrıca bu ilaçlar oral alındığında inaktive olurlar. İntravenöz verildiklerinde etkileri kısadır. Bu ilaçların esas kullanımı akut miyokard infarktüsü ve kardiyak cerrahiden sonra akut kalp yetmezliğinin tedavisidir.

Katekolaminlerin aritmojenik ve kalorjenik özellikleri ayrıca propranolol gibi beta adrenerjik bloker ajanlar ile önceden tedavi, hastalarda bu ajanların kullanımını sınırlar.

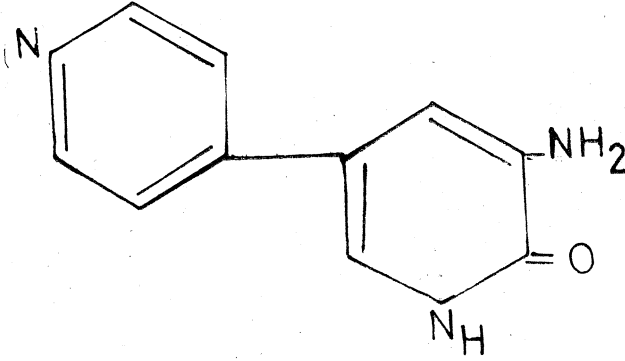
Çok sayıda diğer Farmakolojik ajanlar konjestif kalp yetmezliğinde kullanılabilmek için araştırılmışlardır. Bunların içinde sıklıkla AMP ve fosfodiesteraz

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Uz. Dr.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.

inhibitörleri vardır. Örnek olarak teofilin, veratrum alkaloidler, imidazoller, indoller, izokinolinler, steroidler, prostoglandinler, anjiotensinler, kalsiyum iyonu sayılabilir. Hiç birisinin konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde geçerli ajanlar olarak üstünlükleri yoktur. Bunun için yeni yapıda kardiyotonik ilaçlar araştırılmıştır. Nonglikozid ve nonkatekol bileşiklerin muhtelif kimyasal sınıflarının pozitif inotrop etileri gözlenmiştir. En fazla aktif ve anlamlı selektif inotropik aktivite, tetrahidrokarbazol ve bipiridin deriveleri arasında bulunmuştur (1).

Farah ve diğ. (1978) konjestif kalp yetmezliğinde kullanılabilen ve digitalin sakıncalarını göstermeyen faydalı bir ilaç bulmuşlardır. Bu ilaç, bipiridin yapısında olan Amrinon'dur (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10). Kimyasal olarak 5-amino-3,4'-bipiridin-6 (IH)-1 yapısı ile ifade edilen amrinonun molekül ağırlığı: 187,2 dir. (3)



Amrinon

Bu araştırmacılar, ilk olarak amrinon'un selektif pozitif inotrop aktivitesini izole kedi atrium ve papiller adalesinde) normal ve yetmezlikli köpek kalplerinde gözlemişlerdir. Sonraları yine muhtelif eksperimental preparatlarda amrinon'un pozitif inotrop etkisi araştırılmış ve güçlü olduğu kanısına varılmıştır (2,3,4,5,6,7, 8,10,11,12,13).

Bu ilaç ağır kardiyak dekompanasyonu olan insanlarda da etkili bulunmuştur (5,6,7,8,10,11,14). İnsanlarda oral ve intravenöz amrinon kalbin debisini, dp/dt oranını ve egzersiz kapasitesini artırmıştır (7,8,10). Anestezi edilmemiş köpeklerde de oral ve intravenöz amrinon, dp/dt oranını artırmıştır (1). Ancak Hermiller ve diğ. (1983), sol ventrikül inotropisinin determinantları olan dp/dt oranı, enjeksiyon öncesi periyod indeksi ve lif çevresinin kısalmasının amrinon ile değişmediğini bildirmişlerdir (10). Yine deneysel kalp yetmezliği geliştirilmiş olan köpeklerde kardiyak output'uu arttığı gözlenmiştir (1,10,11). Muhtelif denemelerde kalbin hızı (1,2,10,13,15), EKG (1,15) ve ortalama kan basıncının (1,2,10,11,13) değişmediği bildirilirken anestizli köpeklerde (1) ve insanda (8,10) intravenöz amrinon) orta-

lama sistemik kan basıncının değerini % 6-50 arasında düşürmüştür. Amrinon tarafından santral venöz basınç (1), sol ventrikül dolma basıncı (8,11), pulmoner arteriyel basınç (10,53), pulmoner kapiller sıkışma basıncı, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans (10) ve kalbin oksijen ihtiyacı azaltılırken, aortik, koroner, renal kan akımı (5) değiştirilememiştir. Neticede amrinon'un akut kalp yetmezliğine eşlik eden diğer parametreleri olumlu yönde etkilediği saptanmıştır (1,8).

Normal yetmezlikli kalpler üzerinde digital benzeri etkiye sahip olan amrinon (2), digitalin pozitif inotrop etkisini artırır (.) . Amrinon'un kontraksiyon artırıcı etkisi, digitalerin hepsinden daha kuvvetlidir (13).

Ağız yolundan ve intravenöz olarak verilebilen-amrinon'un etki süresi uzundur (8). Oubain'in aksine damar düz kaslarını gevşetip tenya kolinin spontan kontraksiyonlarını bozduğu ileri sürülmüştür (11).

Amrinon'un belirgin bir aritmojen veya kardiyotoksik etki yapmadığı bildirilmiştir (8). Kobay langendorf preparatında toksik dozla muamelenin ilk otuz dakikası esnasında P-R intervali belirgin bir şekilde uzamış ve sonunda bir yarım A-V blok hasıl olmuştur. Bu durumda kontraksiyon gücünde ve kardiyak çalışmada çok önemli düşüşe rağmen miyokardial oksijen sarfiyatı ehemmiyetli artış göstermiştir (51). Amrinon, anesteziye köpeklerde Ouabain aritmisini ne hafifletmiş ne de kötüleştirmiştir (1,15). Terapötik dozlarda aritmi meydana getirmez (11). Yan etkilerinden trombositopeni ön planda olmuştur. Ancak ilacın kesilmesi ile ortadan kalktığı bildirilmiştir (13,14). Amrinon'un 50 mg ma kadar yükseklikteki günlük dozları üç aylık süre için sıçan ve köpeklerde istenmeyen toksik etkiler meydana getirmemiştir (1).

Amrinon'un etki mekanizması henüz izah edilememiş olmakla beraber eksperimental deliller göstermektedir ki Na^+ , K^+ ma bağımlı ATP azı inhibe etmez (1,2,5,7,8,11,13). Kalpde siklik AMP, siklik GMP, fosfodiesteraz veya karaciğer mono amino oksidaz'ın seviyelerini değiştirmez (1,4,7,8,13). Yalnız, bir çalışmada düz adalede 100 mikrogram/ml amrinon, istirahat seviyelerinde siklik AMP konsantrasyonunda % 70'lik bir artışa sebep olmuştur (11).

Pozitif inotrop etkilerinin direkt beta reseptörler aracılığı ile olmadığı ileri sürülmüştür. Amrinonfun beta reseptörleri uyarmayıp kalpte noradrenalin salıverilmesi yolu ile etki yapması söz konusu değildir denilmektedir. Pozitif inotrop etkisi adrenallerik alfa veya beta blokerlerden etkilenmemiştir (1,3,7,8,13,16). Ancak amrinon tavşan aortasının noradrenalin veya yüksek potasyuma yine kobay tenya kolisinin karkabol ve yüksek potasyuma bağımlı kontraksiyonlarını doza bağılı inhibe etmiştir (3,11). Onuaguluchi ve diğ. (1981). tavşan papiller adale preparatın da 10000 mikrogram/ml amrinon'un indüklediği otomatizma ve bigemininin banyo sıvısının potasyum konsantrasyonunun artması ile bozulduğunu bildirmişlerdir (12). Bu itibarla muhtemel olarak amrinon, miyokardda iyonik değişiklikleri artırabilir.

Çoğu yayınlarda amrinon'un miyokardial inotropik etkisinin meydana gelmesinde kalsiyumun rolü olduğu bildirilmiştir (4,5,12,16,17). Parker ve diğ. (1980), köpek eritrositlerinde kalsiyum hareketi üzerine amrinon'un etkilerini incelemişler ve bu ilacın, net kalsiyum apteykini stimüle ettiğini göstermişlerdir (5). Hücreye amrinon'un etkisinin kalsiyum çıkışından ziyade girişi üzerine olduğu bildirilmiştir. Eksternal sodyumun düşmesi halinde amrinon'un etkisi kalkmış ve aynı hacim de sodyumun yerine lityumun geçmesi ile bu ilacın etkisi artmıştır. Artan ilaç konsantrasyonu ile hücre kasiyumunda kararlı bir yükselme görülmüştür. Bu veriler, amrinon'un sodyuma bağımlı olarak hücreye kalsiyum girişini artırdığını göstermiştir.

İlacın etkisinin muhtemel diğer bir mekanizması da şu şekilde düşünülmüştür. Amrinon'un hücre membranında kalsiyumun sodyum ile olan yarışında kalsiyumun lehine avantaj sağlamasıdır. Amrinonfun kalsiyum girişi üzerine olan etkilerini görülür hale getirebilmek için kaysiyum pompasını selektif olarak inhibe edebilecek bir yol olmalı ancak henüz bu olanak dışıdır. Eğer amrinon köpek eritrosit membranında olduğu gibi miyokardial sarkolema içerisinde kasiyum girişini artırırsa o zaman ilacın inotropik etkisi intrasellüler kalsiyum seviyelerini artırmasına bağlı olarak izah edilebilir (8).

Meisher ve diğ. (19.), 1000 mikrogram/ml amrinon'un tavşan aortasında no-radrenalin'in indüklediği doku 45 Ca apteykini inhibe edip yüksek potasyumun indüklediği doku 45Ca apteykini değiştirmedikini göstermişlerdir. Kendi başına da doku 45Ca apteykine etkisi olmamıştır (11).

Onuaguluchi ve diğ. (1984)) çalışmalarında amrinon'un verapamil'in miyokard da indüklediği depresyonu doza bağımlı olarak inlibe ettiğini göstermişlerdir (12). Bilindiği gibi verapamil, kalsiyum kanallarını bloke eden bir ajandır. Araştırmacıların büyük bir kısmı amrinonfun muhtemel olarak sarkoplazmik retikulum seviyesinde bir etkiye sahip olduğu ve kasiyum akımı üzerine olan etkisi ile pozitif inotropik etki meydana getirdiği görüşüne varmışlardır (4,5,12,17).

Alousi ve diğ. (1979), amrinon'un inotropik etkisinin atropin) ganglion blokerleri, nitroprusiyad, furosemid veya rezerpin ile ön uygulama neticesinde azalmadığını göstermişlerdir. (7)15). Amrinon), kalpden histamin deşarjına sebep olmamıştır (8). Ancak Claire ve diğ.(198.4), 10 mikro M simetidin'in dağ gelinciği ve kobay papiller adalesinde otomatizma üzerine amrinon'un etkilerini kısmen tersine çevirdiğini bildirmişlerdir. (17) Diğer deneysel çalışmalardan santral sistemi ne de endokrin sistem amrinon'dan etilenmemişlerdir (1).

Neticede şimdilik emsalsiz pozitif inotropik bir ajan olarak-görülen amrinon üzerinde daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Bilhassa kardiak sarkolema üzerinde bu ilacın kalsiyum-sodyum değişimine olan etkisi ile ilgili çalışmalar ilginç olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Farah, A.E., Alousi, A.A.: New cardiotoxic agents: A search for digitalis substitute Life Science. 22: 5139-5148, 1978.
2. Schwartz) A.) Ingrid 51 grupp. Gunter grupp, Johnson, C.L., Berner, .. Wallick) E.T., Imai, K.; Circulation. 59 and 60: II-16, 1979.
3. Gaide, MS., Baker, S.P.; Characterization of the inotropic and biochemical properties of amrinone: A novel cardiotoxic agent. The American Journal of Cardiology, 45: 412, 1980.
3. Morgan J.P., Lee, N.K.M., Blinks, J.R.: Mechanism of inotropic action of amrinone: Unusual pattern of Ca^{++} transients as detected with aequorin Federation Proceedings, 39: 854, 1980.
5. Parker, J.C., Harper, J.R.; Effects of amrinone) a cardiotoxic drug, on calcium movements in dog erythrocytes. J. Clin. Invest. 66: 254-259, 1980.
6. Baker) J.F., Chaletki, B.W.) Benziger, D.P., Edelson, J.; Metabolism of amrinone. Federation Proceeding., 40: 650, 1981.
7. Rosenthal, J.E., Ferrier, G.R.: Inotropic and electrophysiologic effects of amrinone in untrated and digitalized ventricular tissues. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics., 22: 188-195, 1981.
8. Kayaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. İkinci baskı, Ankara, Nüve Matbaası, Cilt: II., 966, 1982.
9. Einzig, S., Pierpont, M.E.: Acute effects of amrinone on systemic blood flow distribution. The American journal of Cardiology., 47: 491, 1981.
10. Hermiller, J.B., Leithe, M.E.) Magorien, R.D., Unverferth, D.V., Leier, C.V.: Amrinone in severe congestive heart failure: Another look at an intriguing new cardiovascular drug. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics., 228: 319- 1983.
11. Meisheri, K.D., Palmer, R.F., Breemen, C.V.: The effects of amrinone on contractility. Ca^{+2} uptake and cAMP in smooth muscle. European Journal of Pharmacology., 61: 159-165, 1980.
12. Onuaguluchi, G., Tanz, R.D.: Electromechanical dissociation and possible uncoupling of phosphorylation following tachydysrhythmic dose of amrinone in the guinea-pig Langendorff heart preparation. Arch. Int. Pharmacodyn., 271: 81-97, 1984.
13. Ochs, H.R., Bodem, G.: Alternativen zur Digitalistherapie., 106: 8.3, 59.1.

14. Chesebro, J.H., Harrison, C.E. Deets, S.L.: Intravenous and oral amrinone therapy in refractory heart failure: Hemodynamics, exercise results, and side effects, *The American Journal of Cardiology*, 47: 491, 1981.

15. Alousi, A., Fort, D.: The inotropic efficacy and safety of amrinone in the presence of other cardiovascular drugs. *Circulation*, 59 and 60: II-16, 1979.

16. Gaide, M.S., Ezrin, A.M., Baker, S.P., Myerburg, R.J., Gelband, H., Bassett, A.L.: A comparison of the inotropic actions of amrinone, isoproterenol and Ouabain on cat ventricular muscle. *Federation. Proceedings*, 39: 854, 1980.

17. Malecot, C.O.) Arlock) P., Katzung, B.G.: Amrinone effects on electro-mechanical coupling and depolarization-induced automaticity in ventricular muscle of guinea pigs and ferrets. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232: 10, 1984.