

KORONER BAYPAS AMELİYATI GEÇİREN İSKEMİK KARDİOMYOPATİLİ HASTALARDA GROWTH HORMON İNFÜZYONUNUN AKUT HEMODİNAMİK ETKİLERİ

Neyyir Tuncay Eren* ❖ Sadık Eryılmaz** ❖ Ruçhan Akar** ❖ Serkan Durdu***
Hakkı Akalın****

ÖZET

Amaç: İskemik kardiyomyopatinin cerrahi tedavisi ciddi riskler taşımaktadır. Çalışmada, deprese ventriküllü hastalarda koroner arter bypass cerrahisi sonrası, growth hormon kullanımının kardiyak performansa etkisinin incelenmesini amaçladık.

Materyal-metod: Kliniğimizde Haziran 1999 – Şubat 2001 tarihleri arasında elektif şartlarda koroner arter bypass cerrahisi uygulanan, deprese ventriküllü 80 hasta (ortalama EF:22%±5) çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar prospektif, randomize olarak iki gruba ayrılmış olup Grup I (38 hasta) konvansiyonel yöntemlere ek olarak kardiyopulmoner bypass'tan çıkmadan hemen önce Growth hormon infüzyonu alırken, Grup II (42 hasta) kontrol grubunu oluşturmuştur. Preoperatif dönemde profilaktik olarak grup 1'de 10 hastada (%26.3) ve grup 2'de 11 hastada (% 26.2) intraaortik balon pompası (IABP) yerleştirdik. Growth hormon ve kontrol grupları arasında preoperatif demografik ve hemodinamik parametreler ile operatif bulgular açısından bir farklılık yoktu.

Sonuç: Toplam mortalite %3.8 idi (Grup I: 1 hasta, % 2.6, Grup II: 2 hasta, %4.7, p=0.56). Postoperatif komplikasyonlar (aritmi, stroke, renal veya solunum yetmezliği, sternal enfeksiyon, uzamış solunum desteği) açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, postoperatif ortalama dobutamin dozu (5±1.2µgr/kg/saat'e karşı 8±1.1µgr/kg/saat, p=0.01) ve IABP destek gereksinimi (18 e karşı 28, p=0.04) GH grubu hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuştur.

Tartışma: Koroner baypas operasyonuna alınan depresif ventriküllü hastalarda profilaktik olarak uygulanan GH infüzyonu, olumsuz yan etki göstermeksizin postoperatif inotropik ilaç ve IABP gereksinimini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Cerrahisi, Sol Ventrikül Disfonksiyonu, Growth Hormon, İtraaortik Balon Pompası.

SUMMARY

Hemodynamic Effects of Growth Hormone Infusion In Patient With Ischemic Cardiomyopathy Undergone Coronary Artery Bypass Surgery.

Background: Ischemic cardiomyopathy serious risk for surgical treatment in this study, we aimed to view the effect of growth hormone on cardiac performance in the patient with depressed ventricle after coronary surgery.

Material and Method: In Ankara University Faculty of Medicine, Cardiovascular Surgery Department, between June 1999-February 2001, we study the 80 patients with depressed ventricle (ejection fraction 22±5%) undergone coronary artery bypass surgery in elective conditions. Patients are separated in 2 prospective randomised groups; GroupI (38 patients), beyond the conventional techniques, they had been given GH infusion right before terminating cardiopulmonary bypass, GroupII (42 patients) in accepted as control group. As a prophylaxis 10 patients in groupI (26.3%) are inserted IABP in preoperative period. Between 2 groups there were no significant difference concerning demographic and hemodynamic parameters.

Result: Total mortality was 3.8% (1 exitus in groupI 2.6%, 2 patients in groupII 4.7%, p=0.56). There were no difference concerning postoperative complications (arrhythmia, stroke, renal and respiratory insufficiency, sternal infection, prolonged respiratory support). However, there were significant decrease in control group according to test group concerning mean dobutamin dose (5±1.2 µg/kg/hr. versus 8±1.1 µg/kg/hr, p=0.01) and need for IABP support (18 versus 28, p=0.04).

Conclusion: In patients with depressed ventricle after coronary surgery prophylactic growth hormone infusion, decreases the need for the IABP and postoperative inotropic drugs without any side effect.

Key Words: Coronary Artery Surgery, Left Ventricular Dysfunction, Growth Hormone, IABP

* Doç. Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi A.B.D.

** Op. Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi A.B.D.

*** Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi A.B.D.

**** Prof. Dr. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp-Damar Cerrahisi A.B.D.

Growth hormon (GH) direk olarak veya biyolojik mediyatörü olan insulin-like growth factor -1 (IGF-1) aracılığıyla birçok fizyolojik olayı etkilemektedir (1-2). Geçmişte yapılmış klinik ve deneysel çalışmalar GH'un sol ventrikül miyokardiyal yapısı ve fonksiyonu üzerinde direkt etkisi olduğunu göstermiştir (3-8). Ancak GH un kalp cerrahisindeki kullanımı ile ilgili literatür çok kısıtlıdır.

Normal bireylerde uygulanan GH sonrası kalpte hiperkontraktilite tespit edilmiştir (9). Ciddi kalp yetmezlikliği olan 12 hastada ise kısa dönem int-ravenöz devamlı rekombinant human GH uygulanması ile 24 saatin sonunda ortalama kardiyak indeks başlangıç değerlerine göre %50 artarken, ortalama pulmoner arter basıncının % 25 düştüğü gösterilmiştir (10). Growth hormon biyolojik etkilerinin çoğunu hepatik ve periferik kaynaklı IGF-1 aracılığıyla yaparken kendi reseptörleriyle de etkileşerek doku düzeyinde direkt etki edebilir (11).

Çalışmamızın amacı, konjestif kalp yetmezliğindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilen GH 'un, depresif ventriküllü hastalarda yapılan koroner arter cerrahisinde postoperatif dönemdeki akut etkisini araştırmaktır.

MATERYAL – METOD:

Çalışma kliniğimizde Haziran 1999 – Şubat 2001 tarihleri arasında elektif şartlarda koroner arter bypass cerrahisi uygulanan, EF'si 22 ± 5 olan 80 hastayı kapsamaktadır. Hastalar prospektif randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı izin alınırken, çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylanmıştır.

Hastaların tamamı preoperatif NYHA CLASS 3-4 'di. Dipiridamolü miyokard perfüzyon sintigrafilerinde, hastalarda yaygın iskemik alanlar vardı. Koroner anjiyografilerde hastaların hepsi çok damar hastasıydı ve koroner damarları bypassa uygundu. Diyabet, kronik alkolizm, veya ciddi renal (kreatinin $> 2,5$ mg/dl) ve karaciğer yetmezliği (albumin $3,5$ g/dl'nin altında ve psödokolinesteraz 3000 IU/L'nin altında) olan hastalar çalışmaya alınmadı. Alfa veya beta bloker veya MSS'ni etkileyen başka ilaç kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların tamamına preoperatif bazal GH ve IGF-1 düzeyleri bakıldı. Noctur-

nal Gh örnekleme yapılırken: Işıklar gece 10'da kapatılıp, sabah 6'da açıldı. Bu sürede her 20 dakikada bir kan örnekleri alındı. 20 dakikalık sürelerde uyku kontrolü gözlemlendi. Nokturnal GH salınımı aşağıdaki şekilde analiz edildi.:

- Ortalama nokturnal GH konsantrasyonu (mg/l): bütün bireyler için yapılan ortalama GH ölçümlerinin ortalaması.
- maksimal GH piki (mg/l)
- GH sekresyonunun geceki miktarının toplamı (alan olarak) (12)

OPERASYON TEKNİĞİ

Hastalara standart genel anestezi uygulandı. Median sternotomi, soğuk antegrad kan kardiyopleji ve KPB tekniği hastaların tamamına uygulandı. Operasyon odasında KPB'tan çıkma aşamasından önce; yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri, KPB zamanı, aortik cross klemp zamanı, greft sayısı açısından farklılık olmayan 80 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı. KPB'tan çıkmadan önce tüm hastalara ortalama $10 \mu\text{g/kg/dk}$ dozunda dopamin ve dobutamin, $0,5 \mu\text{g/kg/dakika}$ dozunda milrinon ve afterload redüksiyonu amacıyla 4mg/kg/dakika dozunda nitrogliserin infüzyonu başlandı. Grupl'de konvansiyonel yöntemlere ek olarak $0,1$ IU/kg dozunda biyosentetik rekombinant human GH (Genotropin 16 IU, Pharmacia&Upjohn) KPB'dan çıkmadan önce verildi. Bu GH dozu önceki çalışmalarda etkinliği gösterilen ilaç dozuydu (13). Kontrol grubunda sadece konvansiyonel yöntemler kullanıldı.

Tablo-1: Demografik ve komormid faktörler.

Hasta	GrupI (n=38)	GrupII (n=42)	p oranı
Yaş	65 ± 3.2	66 ± 2.8	>0.05
Kadın	12	10	>0.05
KOAH	2	2	>0.05
Unstabil angina	5	4	>0.05
Hipertansiyon	7	8	>0.05
Periferik arter hastalığı	1	1	>0.05
Greft sayısı	3.7 ± 2.1	3.4 ± 1.8	>0.05
KPB süresi (dak.)	125 ± 12	110 ± 10	>0.05
Kross klemp süresi (dak.)	55 ± 8	50 ± 9	>0.05

KOAH;Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.

Grup I'de ekzojen GH infüzyonu süresince GH düzeylerini saptamak için örnekler alındı. Örnekler, infüzyon öncesi ve daha sonra 2.- 4. saatte ve infüzyon sonlandırılana kadar her 4 saatte bir alındı.

Grup I ve kontrol grubu hastalarında IABP yoğun bakımda 24 saat boyunca 1:1 maximumda çalıştı ve ilk 24 saatin sonunda hastaların hemodinamik parametreleri değerlendirilerek IABP desteği azaltıldı.

Hesaplamalar:

Hastaların tamamında internal jüğüler venden yerleştirilen Swan-Ganz kateter vasıtasıyla sternotomiden önce hemodinamik parametreleri (kardiyak index, santral venöz basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, sistemik vasküler rezistans, pulmoner vasküler rezistans, mixed venöz ve pulmoner kapiller wedge basınç) kaydedildi.(Tablo-2) KPB'tan çıktıktan hemen sonra ve yoğun bakımda 4.,8.,12.,16.,20.,24. saatlerde 4 grup hastanın hemodinamik parametreleri kaydedildi.

Kardiyak indeks, kardiyak output/ vücut yüzey alanı (L/dakika/m²) formülüyle hesaplandı. Siste-

mik damar direnci ve pulmoner damar direnci (dyne.s.cm²) şu şekilde hesaplandı: 80.(ortalama arteriyel basınç – sağ atriyum basıncı) / kardiyak output, ve 80.(ortalama arteriyel basınç- kapiller wedge basıncı) /kardiyak output . Ayrıca mix venöz oksijen satürasyonuna bakıldı.

İstatistiksel analiz: Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Bonferroni testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar:

Toplam mortalite 3 hasta ile (%3.75) oldu. GH grubunda 1 hasta (%2.6) ve kontrol grubunda 2 hasta (%4.76) KPB'tan çıkamayıp eksitus oldu.

Her iki gruptan 2 hastada yüzeysel yara enfeksiyonu gelişti ve uygun antibiyotik tedavisiyle düzeldi (GH grubunda %5.4, kontrol grubunda %5). GH grubunda 1 hastada 45 saate varan uzamış ventilasyon oldu. Bu grupta 1 (%2.7) ve kontrol grubunda 1 (%2.5) hastada postoperatif akut böbrek yetmezliği gelişti. Kardiyak debinin düzeltilmesi ve uygun sıvı ve ilaç tedavisiyle bu durum düzeldi.

KPB'tan çıkmadan önce IABP yerleştirilen grup-1 hastalarda (38 hasta); ortalama bypass sayısı 3.7 ± 2.1 olmuştur. Kross klemp zamanı 55 ± 8 dk., CPB zamanı 125 ± 12 dk. idi. 1 hasta maksimum inotropik destek ve IABP desteğine rağmen pompadan çıkamadı ve eksitus oldu. Kalan 37 hasta sorunsuz olarak KPB'dan çıktı. Bu grupta postoperatif GH ve IGF-1 düzeylerine bakıldı ve sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. Preoperatif değerlerle kıyaslandığında GH infüzyonu yapılan dönemdeki GH ve IGF-1 değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Yoğun bakımda ilk 24 saat IABP 1:1 maximumda çalıştı ve hastaların hemodinamik parametreleri kaydedildi.

Kontrol grubunda da aynı teknikle operasyonlar gerçekleştirildi. Bu grupta ortalama bypass sayısı 3.4 ± 1.8 , kross klemp zamanı 50 ± 9 dk., CPB zamanı 110 ± 10 dk. idi. 2 hasta KPB'dan çıkamayıp eksitus oldu. Yoğun bakıma alınan 40 hastanın hemodinamik parametreleri kaydedildi.

Hemodinamik Bilgi Hasta grupları arasında sternotomi öncesinde bakılan hemodinamik para-

Tablo-2: Sternotomi öncesi çalışma gruplarının hemodinamik parametreleri:

Hasta	Grup I (n=38)	Grup II (n=42)	p oranı
CI (L/s/m ²)	1.47	1.58	>0.05
SVR (dyn/s/m ²)	1126.5	1186.3	>0.05
PVR (dyn/s/m ²)	294.6	290.2	>0.05
MPAP (mm-Hg)	25.7	26.9	>0.05
PCWP (mm-Hg)	15.4	16.2	>0.05
CVP (mm-Hg)	11.2	11.7	>0.05
Mixed venous	42.6	43.1	>0.05

CI; Kardiyak indeks, SVR; sistemik vasküler rezistans, PVR; pulmoner vasküler rezistans,

MPAP; mean pulmoner arter basıncı, PCWP; pulmoner kapiller wedge basınç,

CVP; santral venöz basınç.

Tablo-3: Çalışma ve kontrol grubunda 24 saatlik GH ve IGF-I düzeyleri:

Hasta	Grup I	Grup II	P oranı
Baseline GH (µg/L)	2.43±1.68	2.33±1.56	>0.05
Mean GH (µg/L)	18.8±7.9	3.32±1.36	0.0001
GH AUC (µg/L-24 saat)	21327.4±14545.3	625.2±112.4	0.0002
GH peak (µg/L)	27.9±16.3	9.2±2.2	0.001
Baseline IGF-1 (µg/L)	167.5±53.2	158.6±51.2	>0.05
IGF-1 (µg/L)	212.4±106.3	144.2±36.5	0.001
ΔIGF-1 (peak-baseline)	90.8±35.2	22.5±5.6	0.001

metreler de gruplar arasında istatistiki farklılık yoktu (Tablo-4).

Her iki grupta da hastalar ortalama aynı dozlarda inotrop desteği altında KPB'dan çıkmasına rağmen yoğun bakım süresince ilk 24 saatte ki ortalama inotrop dozlarında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. GH grubunda 24. saatin sonunda dobutamin dozu ortalama 5±1.2µgr/kg/saat iken, kontrol grubunda bu doz 8±1.1µgr/kg/saat idi. GH grubundaki dopamin dozu 3±0.1µgr/kg/saat iken, kontrol grubundaki dopamin dozu

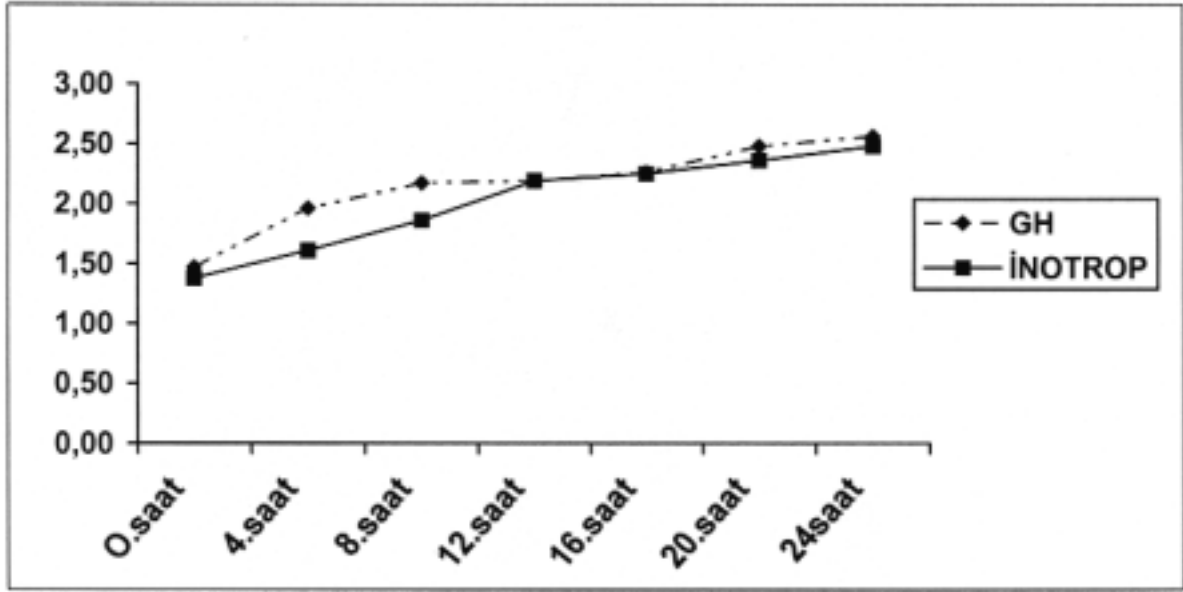
6±2.1µgr/kg/saatti. Her iki gruptaki milrinon ve nitro dozları arasında 24. saatin sonunda anlamlı fark yoktu.

GH grubunda preoperatif dönemde 10 hastada İABP varken kontrol grubunda bu sayı 11 idi. GH grubunda KPB çıkışı ve yoğun bakımda 8 hastaya miyokard yetmezliği nedeniyle İABP yerleştirdik. Böylece GH grubundaki toplam İABP sayımız 18 oldu (% 47.4). Kontrol grubunda ise toplam preoperatif ve KPB sonrası İABP sayımız 28 oldu (% 66.6)

Tablo-4: GH (Grup I) grubunun hemodinamik parametreleri

Hasta	Sternotomi öncesi	4.saat	8.saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	P oranı
CI (L/s/m ²)	1.47	1.96	2.17	2.19	2.26	2.48	2.56	0.01
SVR (dyn/s/m ²)	1126.5	1128.6	1084.2	1025.3	985.5	978.4	894.1	0.01
PVR (dyn/s/m ²)	294.6	252.3	235.2	190.2	164.3	152.3	110.4	0.01
MPAP (mm-Hg)	25.9	25.2	20.4	18.1	17.0	16.2	14.2	0.01
PCWP (mm-Hg)	15.4	14.7	11.6	9.4	9.2	8.4	7.2	0.01
CVP (mm-Hg)	11.2	9.3	6.4	6.2	5.6	5.1	4.4	0.01
Mix venous	42.1	47.9	54.2	55.5	60.2	63.6	65.7	0.001

CI; Kardiyak indeks, SVR; sistemik vasküler rezistans, PVR; pulmoner vasküler rezistans, MPAP; mean pulmoner arter basıncı, PCWP; pulmoner kapiller wedge basınç, CVP; santral venöz basınç.



Şekil 1: İki grubun 24 saatlik kardiyak indeks takipleri:

Her iki grupta da ortalama 72 ± 3.5 saatte İABP'ler çekildi.

Yan etkiler:

Çalışma yapılan hastaların hiçbirinde GH infüzyonu süresinde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadık. GH infüzyonu süresinde vital parametrelerde devamlı monitörizasyonda istenmeyen etki görmedik.

TARTIŞMA:

Biz bu çalışmada depresif ventriküllü ve koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif devrede uygulanan GH infüzyonunun akut devredeki kardiyak indeksi artıran ve sol ventrikül fonksiyonlarını düzelterek pulmoner arter basıncında azalma sağlayan etkilerini gösterdik.

GH infüzyonu hastalardaki postoperatif ilk 24 saatteki inotropik ilaç kullanımını ve İABP ihtiyacını azalttı. Kardiyak indeksteki artış, pulmoner ve sistemik arteriyel basınçtaki azalmayla birlikte seyretti. Bu bilgilerin temelinde, koroner arter cerrahisi geçiren depresif ventriküllü hastalarda GH'un kalp üzerindeki pozitif etkileri görüldü. Olasılıkla GH kalbin kontraktilesini artırmakta ve bununla birlikte damar dirençlerini azaltmaktadır. GH'un saydığımız hemodinamik etkileri infüzyonun başlanmasından sonra 4-8. saatlerde başlamakta ve infüzyon boyunca pulmoner basınçlar-

daki azalmalar ve kardiyak indeksteki artışlar sürmektedir (10). GH'un kontraktileteyi artıran etkisi olasılıkla kalsiyum üzerinden olmaktadır (14).

Dolaşımdaki GH düzeylerinin artışına bağlı olarak hızlı bir şekilde GH'un kardiyak etkileri ortaya çıkmaktadır.

GH dışardan verildiğinde hem dolaşımdaki GH düzeyi ve hemde IGF-1 düzeyi artmaktadır. İn vitro çalışmalarda IGF-1'in neonatal rat kardiyositlerindeki kontraktileteyi artırdığı gösterilmiştir (15). Gene doxorubisinin indüklediği kardiyomyopati gelişen ratlarda in vivo çalışmalarda, IGF-1 tedavisinin kardiyak outputu ve atım hacmini artırdığı gösterilmiştir (16).

GH'un akut hemodinamik etkileri, sempatik etkinin olmadığı ortamlardaki dobutamin ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin etkileri ile karşılaştırılabilir görünmektedir (17, 18, 19).

Deprese ventriküllü hastalarda KPB sonrası hemodinamik parametreleri iyileştirmek amacıyla bugüne kadar kullanılan İABP ve klasik inotrop ilaç tedavisine ilaveten GH infüzyonuyla, çalışma grubumuzdaki hastalarda postoperatif ilk 24 saatte anlamlı düzeylerde hemodinamik düzelmeye sağladık. Kontrol grubu hastalarının 24. saatteki inotrop dozları ve İABP kullanma oranları anlamlı olarak fazlaydı.

Bu çalışmada, biz postoperatif ilk 24 saatte konvansiyonel tedavilerin yanında verilen GH infüzyonunun koroner baypas geçiren depresif ventriküllü hastalarda kardiyak hemodinamiyi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Sonuçlardan yola çıkarak;

IABP ve klasik inotropik ilaçlara ilaveten veya IABP'nın çeşitli nedenlerle konulamadığı vakalarda GH infüzyonunun alternatif bir inotropik ilaç olarak, akut etkilerinden faydalanmak için düşünülebileceğini söylüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323:1-6.
2. Giustina A, Wehrenberg WB. Growth hormone neuroregulation in diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:73-78.
3. Yang R, Bunting S, Gillett N, et al. Growth hormone improves cardiac performance in experimental heart failure. *Circulation*. 1995;92:262-267.
4. Stromer H, Cittadini A, Douglas PS, Morgan JP. Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-1 alter intracellular Ca^{2+} handling and enhance cardiac performance. *Circ Res*. 1996;79:227-236.
5. Mayoux E, Ventura-Clapier R, Timsit J, et al. Mechanical properties of rat cardiac skinned fibers are altered by chronic growth hormone hypersecretion. *Circ Res*. 1993;72:57-64.
6. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 1994;15:555-573.
7. Fazio S, Sabitini D, Capaldo B, et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1996;334:809-814.
8. Sacca L, Fazio S. Cardiac performance: growth hormone enters the race. *Nat Med*. 1996;2:29-31.
9. Thuesen L, Chistiansen JS, Sorensen KE, et al. Increased myocardial contractility following growth hormone administration in normal man. *Dan Med Bull*. 1988;35:193-6.
10. Volterrani M, Desanzani P, Lorusso R, et al. Hemodynamic effects of intravenous growth hormone in congestive heart failure. *Lancet* 1997;349:1067-68.
11. Marc Y, Donath G, Sutsch S, Xia-Wei Yan, et al. Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor-1 in patients with chronic heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3177-3183.
12. Giustina A, Girelli A, Alberti D, et al. Effects of pridostigmine on spontaneous and growth hormone-releasing hormone stimulated growth hormone secretion in children on daily glucocorticoid treatment after liver transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:491-8.
13. Jorgensen JOL, Moller N, Lauritzen T, et al. Pulsatile versus continuous intravenous administration of growth hormone (GH) in GH-deficiency patients: effects on circulating insulin-like growth factor-1 and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1616-23.
14. Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998 Apr 25;351 (9111):1233-7.
15. Wetter U, Kupferschmid C, Lang D, et al. Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 1988;83:647-54.
16. Ambler GR, Johnston BM, Maxwell L, et al. Improvement of doxorubicin induced cardiomyopathy in rats treated with insulin-like growth factor 1. *Cardiovasc Res* 1993;27:1368-73.
17. Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, et al. Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;59:1345-50.
18. Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, et al. Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:1329-33.
19. Grose R, Strain J, Greenberg M, et al. Systemic and coronary effects of intravenous milrinone and dobutamine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986;7:1107-13.

