

## 【第114回生涯教育講座】

## 急性増悪を繰り返す慢性心不全例： PDE-Ⅲ阻害剤(ピモベンダン)長期使用について

いし	ぼし	ゆたか	き	じま	つね	たか	のう	み	まさ	ゆき
石	橋	豊	木	島	庸	貴	能	美	雅	之
やま	がた	しん	くろ	こうち	かず	たか	ほん	だ		さとし
山	形	真	黒	河内	和	貴	本	田		聡
おお	やけ	のぶ	たか	はし	のぶ	ゆき	の	そう	よし	ひろ
公	受	伸	高	橋	伸	幸	野	宗	義	博

キーワード：慢性心不全，急性増悪，ピモベンダン，QOL

### 要 旨

多剤併用にも関わらず急性増悪を反復する慢性心不全例は少なくなく，その治療に苦慮することも度々である。このような症例に対して  $Ca^{2+}$  感受性増強作用とホスホジエステラーゼⅢ (PDE-Ⅲ) 阻害作用を有するピモベンダンが QOL の改善をもたらすことが報告されているが，多くは 1 年以下の短期観察である。我々は，心不全急性増悪を繰り返す慢性心不全にピモベンダンを追加投与し，2 年以上の経過観察をした 11 例を解析し，その有用性について検討した。方法：対象は，拡張型心筋症 4 例，拡張相肥大型心筋症 1 例，虚血性心筋症 3 例，心筋炎後 1 例，アミロイド心 1 例，陳旧性心筋梗塞と僧帽弁閉鎖不全症合併 1 例で平均年齢 67 歳 (22~85 歳) で従来の薬剤にピモベンダンを追加し，平均 31 ヶ月 (24~37 ヶ月) の観察を行った。結果：11 例全例で利尿剤が投与されており，ARB または ACE 阻害剤投与 6 例， $\beta$  遮断剤投与 8 例，ジギタリス製剤投与 2 例である。ピモベンダン投与量は，0.3125 mg の少量で開始し漸増あるいは当初から 5 mg の高用量投与と種々であるが，心不全重症度は投与前 NYHA  $2.6 \pm 0.8$ ，血中 BNP 585.1 pg/ml に比して 1 年後 NYHA  $2.0 \pm 0.6$ ，血中 BNP  $189.7 \pm 130.2$  pg/ml，2 年後 NYHA  $1.9 \pm 0.7$ ，血中 BNP  $203.1 \pm 141.3$  pg/ml と有意に減少した。しかし，1 年後と 2 年後では差はなかった。一方，超音波検査での心機能変化は，左室収縮能，拡張能ともに有意な変化を示さなかった。入退院回数は，投与前 11 例中 5 例で 2 回以上の入退院が，投与後は 2 例が一過性心房細動で短期入院したのみであった。これらの結果は，治療抵抗性の慢性心不全例におけるピモベンダン追加の効果を示すものであり，その効果は必ずしも心機能の改善効果によるものではなく，ピモベンダンのもつ他の多面的作用によると推察され，更なるその効果は 1 年以内に現れそれ以上の効果は投与期間に影響されないことを示した。総括：多剤併用下でも急性増悪を反復する慢性心不全例においてピモベンダンの追加は，患者の入退院を減らし QOL 改善の効果が期待できる。しかし，生命予後についての検討は十分でなく今後の更なる検討が必要となる。

Yutaka ISHIBASHI et al.

島根大学医学部総合医療学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1

島根大学医学部総合医療学講座

慢性心不全の急性増悪は、プライマリーケアに携わる医師にとって頻りに遭遇する病態であると同時に同じ症状を繰り返し、かかりつけ医を悩ませる病態でもある。心不全治療は、アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE-I), アンギオテンシン受容体遮断剤 (ARB),  $\beta$  遮断剤を基本的治療としながら症状, 胸部X線画像, 血中BNP値の変化などに応じて利尿剤の調整を行っているが, 感染, オーバーワーク, 不規則内服などにより増悪を繰り返し対応に苦慮する例も珍しくない。このような例においてピモベンダンの追加投与が有効であったとする報告は少なくない。ピモベンダンは, 心筋における  $Ca^{2+}$  感受性増強作用とホスホジエステラーゼIII (PDE-III) 阻害作用を有する強心薬で, 心筋酸素消費量を増やすことなく陽性変力作用と血管拡張作用を与える経口薬剤として注目されながらも, その使用は限定的である。特に米国においては経口強心薬の効用については否定的である。一方, 我が国においては, その有用性に検討の余地ありとしながらも, 本邦における大規模試験の結果をもとに2010年の心不全治療

ガイドラインにおいて収縮性心不全, 拡張性心不全両方において心不全治療薬の選択肢の1つと提示された (エビデンスC)。

今回, われわれは入退院を繰り返す重度の慢性心不全例にピモベンダンを追加投与し2年以上の臨床経過を観察し得た11例を解析し, その有用性について検討したので報告する。

### 1. 対照患者の背景とピモベンダン投与方法

表1に対照患者11例 (男性8例, 女性3例) の背景, ピモベンダン投与方法を示す。基礎疾患は, 拡張型心筋症4例, 拡張相肥大型心筋症1例, 虚血性心筋症3例, 心筋炎後1例, アミロイド心1例, 陳旧性心筋梗塞と僧帽弁閉鎖不全症合併例1例。年齢は, 拡張相肥大型心筋症の22歳から虚血性心筋症の85歳と幅広く, 平均年齢は67歳。観察期間は24から37ヶ月 (平均31 $\pm$ 5ヶ月) であった。11例中1例 (症例8) を除く10例はいずれも外来加療, ピモベンダン開始時の心不全重症度は, NYHA分類4度1例, 3度5例, 2度4例, 1度1例。過去2年間の入院回数は, 11例中9例で

表1 患者背景およびピモベンダン投与量

症例	性別	年齢	基礎疾患	NYHA	過去2年入院回数	心胸郭比 (%)	BNP (pg/ml)	併用薬	開始投与量 (mg)	維持投与量 (mg)
1	男	66	DCM	2	2	52	367.8	Diu, ARB, BB, A-Arr	1.25	1.25
2	女	78	ICM	3	2	57	727.8	Diu, ACE-I, BB,	2.5	2.5
3	男	57	MR・DCM	2	1	59	75.6	Diu, Dig, ARB, BB, A-Arr	1.25	1.25
4	男	85	ICM	2	1	56	1749.8	Diu, BB	2.5	1.25
5	男	22	D-HCM	1	0	55	637.0	Diu, ARB, CAB,	0.3125	4.375
6	女	68	DCM	3	3	70	1601.0	Diu, BB, CAB, Stat	1.25	3.75
7	女	71	MR・OMI	3	2	57	443.7	Diu, BB, Nit, CAB	5.0	2.5
8	男	87	RCM	4	1	74	277.2	Diu	2.5	2.5
9	男	52	心筋炎後	2	0	48	290.7	Diu, ARB, BB	0.3125	3.75
10	男	85	ICM	3	5	52	587.4	Diu, Dig, ARB, BB, Nit, Stat	0.625	5.0
11	男	85	DCM	3	1	66	132.9	Diu, ACE-I	5.0	5.0

DCM: 拡張型心筋症、D-HCM: 拡張相肥大型心筋症、ICM: 虚血性心筋症、MR: 僧帽弁閉鎖不全症、OMI: 陳旧性心筋梗塞、RCM: 拘束型心筋症、A-Arr: 抗不整脈剤、ARB: アンギオテンシン受容体遮断剤、ACE-I: アンギオテンシン変換酵素阻害剤、BB:  $\beta$  遮断剤、CAB: Ca拮抗剤、Dig: ジギタリス、Nit: 亜硝酸製剤、Stat: スタチン

1回以上の心不全増悪での入院を要していた。血中BNP値は1例を除いて3桁であり，最高1749.8 pg/ml，平均  $585.1 \pm 488.4$  pg/mlであった。ピモベンダン開始前の治療は，全例に利尿剤が投与されており，ジギタリス2例，ARBまたはACE阻害剤6例， $\beta$ 遮断剤8例，亜硝酸製剤2例，抗不整脈剤3例，スタチン2例であった。 $\beta$ 遮断剤としては，カルベジロールが最も多く8例中5例，他の3例はビソプロロールであった。ピモベンダンの開始投与量は1.25 mg 錠の0.25錠～4錠で，維持量は1錠から4錠で多くが1～2ヶ月毎の漸増投与を行った。

## 2. 2年間の臨床経過：心不全重症度変化

2年間の観察期間中に心不全増悪での再入院はなかったが，11例中2例（症例5および7）において一過性心房細動で短期間入院した。心不全自覚症状の変化としてのNYHA分類は投与開始前  $2.6 \pm 0.8$ ，投与1年後  $2.0 \pm 0.6$ ，投与2年後  $1.9 \pm 0.7$ であり，1年後に僅かながらも有意な改善を認めたが ( $p < 0.05$ )，1年後と2年後は同等であった（図1）。重症度別にみると，投与前NYHA 3度以上であった6例のうち，4度の1例で2度に改善，3度の5例中3例において2度に改善，残り2例は不変であった。一方，血中BNPは，図2に示すように投与前に比して1年後  $189.7 \pm 130.2$  pg/ml ( $p < 0.01$ )，2年後  $203.1 \pm 141.3$  pg/ml ( $p < 0.01$ )と有意に減少したが，1年後と2年後では有意な変化は認めなかった。

## 3. 2年間の心機能変化

表2に投与前後での心臓超音波検査での心機能変化を示す。11例の平均では左室拡張末期径，収縮末期径の減少とともに左室駆出率の増加傾向を

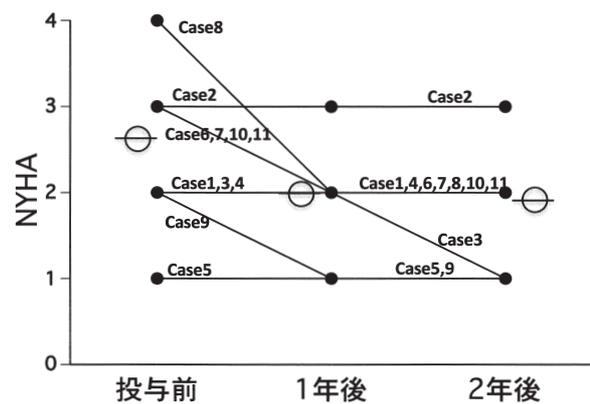


図1

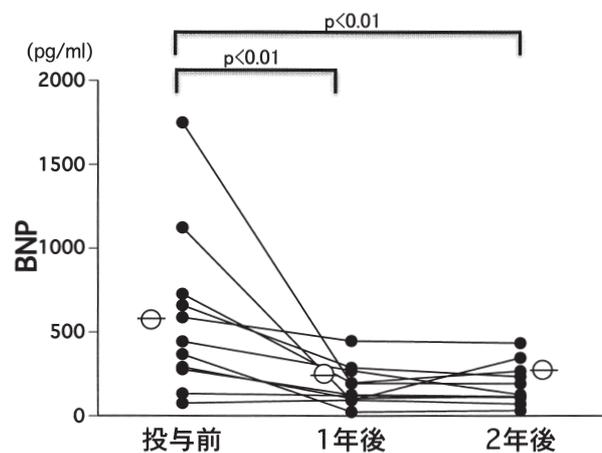


図2

示したが，いずれも統計学的には有意な変化ではなかった。左室拡張機能も左室拡張早期流入波，組織ドプラ法での左室拡張早期僧帽弁輪速度がいずれも改善傾向を示したが，その変化は有意ではなかった。

## 4. 症例5，症例10における臨床経過

あらゆる心不全治療薬でも血中BNPが常に高値でコントロールに苦慮する2例でのピモベンダン投与後の臨床経過を図3（症例5），図4（症例10），両者の心機能変化を表3に示す。

症例5は，13歳で拡張相肥大型心筋症と診断さ

表2 ピモベンダン投与前後での心臓超音波検査所見の変化 (全11例)

	投与前	投与1年後	投与2年後
LA (mm)	46±8	50±5	51±5
AO (mm)	31±11	32±5	32±5
LVDd (mm)	57±8	55±6	55±6
LVDs (mm)	47±10	43±8	44±10
LVEF (mm)	35±14	41±16	42±20
E (cm/s)	102±62	79±49	82±52
A (cm/s)	57±38	72±33	73±39
DcT in E (msec)	202±139	173±48	190±97
Ea (cm/s)	3.8±1.2	4.1±2.2	4.5±1.2
Sa (cm/s)	3.9±1.4	5.1±1.0	4.6±1.1

LA:左房径、AO:大動脈径、LVDd:左室拡張末期径、LVDs:左室収縮末期径、LVEF:左室駆出率、E:左室拡張早期流入波、A:左室拡張末期流入波、DcT:左室拡張早期流入波減速時間、Ea:組織ドプラ法での左室拡張早期僧帽弁輪速度、Sa:組織ドプラ法での左室収縮期僧帽弁輪速度

れ感染を契機に心不全増悪，入退院を繰り返し，血中BNPは診断当初200台であったが次第に上昇し，小児科から内科加療となった16歳以降は常に500以上で前医から継続処方されたベラパミルをβ遮断剤に変更を試みるも悪化を来し，再びベラパミルに変更したがBNPは最大1197 pg/ml (2011年4月)となり就労が難しい状況を反復す

ることから2012年8月ピモベンダンの追加を開始した。ピモベンダン投与量は，催不整脈を考慮して極少量 (0.3125 mg) から漸増した。開始4ヶ月目に一過性心房細動 (Paf) 発症し短期入院したが，その後次第にBNP値は減少し追加投与開始1.5年以降は200から300台で推移，就労も可能となっている。ピモベンダンは現在4.375 mgを

症例5

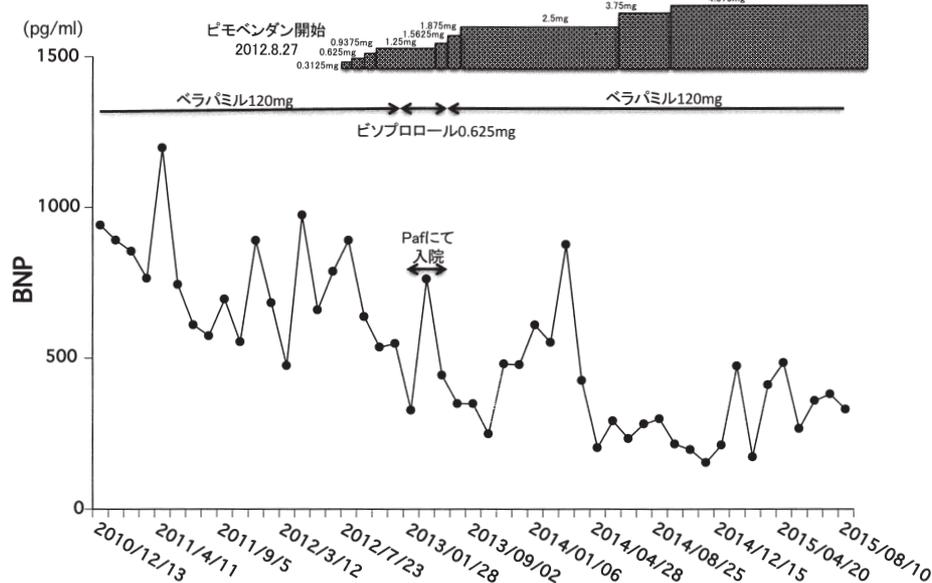


図3

症例10

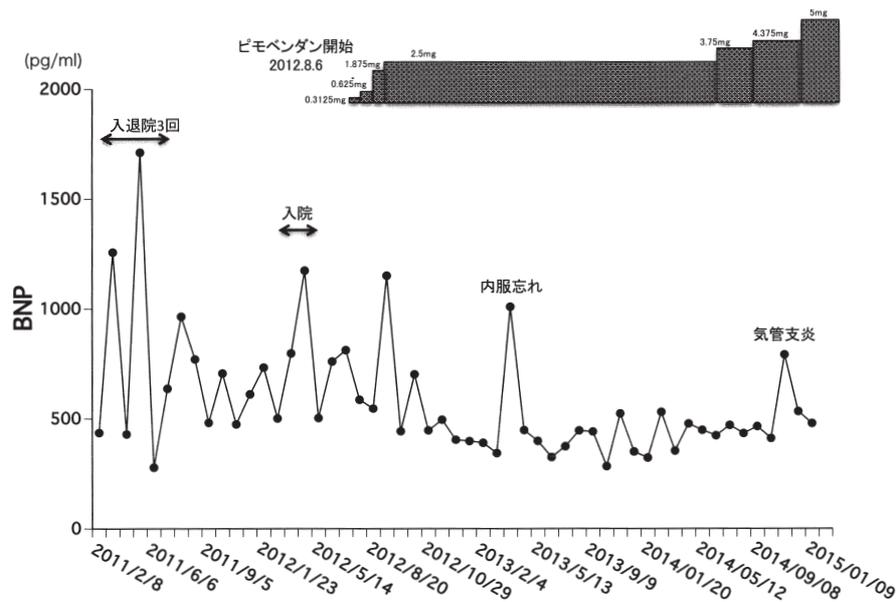


図 4

表 3 症例 5 および症例10での心機能変化

	症例 5			症例 10		
	投与前	投与 1 年後	投与 2 年後	投与前	投与 1 年後	投与 2 年後
LA (mm)	57	58	55	39	46	48
AO (mm)	25	22	24	32	31	33
LVDd (mm)	48	48	48	49	53	54
LVDs (mm)	37	34	35	40	45	47
LVEF (mm)	46	57	56	37	31	27
E (cm/s)	52	45	45	81	76	76
A (cm/s)	16	14	28	59	98	110
DcT in E (msec)	106	144	124	135	108	129
Ea (cm/s)	4.0	4.6	4.6	2.7	3.9	3.7
Sa (cm/s)	4.6	5.6	5.5	4.8	5.5	4.3

LA:左房径、AO:大動脈径、LVDd:左室拡張末期径、LVDs:左室収縮末期径、LVEF:左室駆出率、E:左室拡張早期流入波、A:左室拡張末期流入波、DcT:左室拡張早期流入波減速時間、Ea:組織ドプラ法での左室拡張早期僧帽弁輪速度、Sa:組織ドプラ法での左室収縮期僧帽弁輪速度

継続中である。

症例10は2回の心筋梗塞後の虚血性心筋症である。ピモベンダン追加治療前6ヶ月で4回の入退院を反復。心不全増悪の誘因は、日常生活でのオーバーワークで、心不全軽快退院後の在宅期間は2ないし4週間と短かった。当初は、カルベジ

ロール、ARBを基本として利尿剤(フロセミド)の増減で対応していたが、収縮期血圧が常に80台と低値であったことから、ピモベンダンの追加治療を少量(0.625mg)から開始した。開始2ヶ月で2.5mgまで増量したが、血中BNPは、追加治療前の500-1000から300-400台まで低下し、

以後安定した状態が継続しピモベンダン投与量も5 mg まで増量した。しかし、血圧は、ピモベンダン開始前と同様に低く推移している。

表3に提示する両者での心臓超音波検査での心機能は、症例5において収縮機能、拡張機能ともに改善傾向を示すのに対して、症例10では収縮機能は次第に低下している。

## 考 察

本研究では、2年間のピモベンダン治療を継続出来た11症例のうち9例においてNYHA分類にみる自覚症状の改善を認め、投与期間中の再入院は心房細動の2例はあるが、心不全増悪での再入院はなくQOLの改善を示した。その要因として、血中BNP値の有意な減少を伴っており、ピモベンダン追加治療による心不全の良好なコントロールを示唆するものである。一方で、心臓超音波でみた心機能経過では、左室収縮能及び拡張能ともに1年目に改善傾向を示したがその変化は有意ではなく、心臓超音波で表すことのできない心機能変化の可能性を示唆するものである。

現在の心不全の治療は、 $\beta$ 遮断薬およびレニンアンジオテンシン系阻害薬を基礎にして利尿剤の増減を行うことにより入院回数を減らし、ひいては生命予後も改善することが明らかとなっている。しかし、これらの治療を行ってもなお入院を抑えることができない症例にであうことも事実である。一方で、生命予後が良くなっても日常生活でのQOLの改善を伴っているとは必ずしも言えない。種々の大規模研究で生命予後の改善を示すことが出来ず1990年代に心不全の標準治療薬から姿を消した強心薬は、このQOLの改善という観点から再び注目を浴びることとなった。我が国では、現在経口強心薬としてピモベンダン、デノパミン、

ドカルパミン、ベスナリノンが認可されているが、中でも2005年以降Class III (エビデンスレベルC)ながら慢性心不全での長期薬物治療として記載されているのがピモベンダンである。これは、2002年に発表された我が国でのEPOCH試験<sup>1)</sup>の結果に基づいたものである。NYHA機能分類II mまたはIII度の心不全患者に52週間ピモベンダンを投与することにより、プラセボ群に比して累積複合エンドポイント(心臓突然死、心不全悪化による入院・死亡、運動耐用能低下、併用薬の追加・増量、非心臓・他の心臓死)を有意に減少し、Specific Activity Scaleで評価した身体活動能力を改善したとするエビデンスを示した。

ピモベンダンの効果発現機序は、主にPDE III阻害作用とトロポニンのCa<sup>2+</sup>感受性を高める作用による強心作用<sup>2,3)</sup>であり、その効果は多くの基礎研究および臨床研究で示されているところであるが<sup>4,7)</sup>、増加したcAMPとcGMPが体血管および肺血管に作用し動静脈を拡張させ体循環および肺循環の改善をもたらすことも報告されている<sup>8)</sup>。さらに、NF- $\kappa$ B活性の抑制作用<sup>9)</sup>を介してのIL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ などのサイトカイン産生抑制作用<sup>10)</sup>、高濃度での血小板凝集抑制作用<sup>11)</sup>が示されている。これらの効果は、まさにピモベンダンのもつ多面的作用といえるものであるが、我々の結果においてもBNP減少、QOL改善を示しながら心機能の改善は明らかではなかった。この乖離は、個々の例でみても明らかである。症例10においては、過去2年で5回、特に前6ヶ月で4回の入退院を反復していたがピモベンダン追加後は入院なく生活することができている。しかし、心機能の改善を認めていないことから、ピモベンダンの多面効果による結果とも考えられる。Shigaらは<sup>12)</sup>、ピモベンダンの気管支拡張作用での呼吸環

境の改善の可能性を示し、荒尾らはピモベンダンによる脳血流増加、特に自覚症状と密接な関係を持つ右尾状核と右小脳の血流増加が QOL 改善の機序のひとつとなり得ると示した。

ピモベンダンの作用として注目すべき報告がある。荒尾らは<sup>13)</sup>、15例の慢性心不全患者でピモベンダン投与前後における左室心筋拡張能の変化を心プールシンチを用いて検討し、左室収縮能では有意な変化を示さなかったにも関わらず、左室充満率 (PFR) の上昇、最大充満率までの時間 (TPFR) の減少、PFR/TPRF の上昇を認めたとして、ピモベンダンの左室拡張能、とりわけ早期拡張能の改善効果を報告した。我々の研究では、心臓超音波でみた拡張能は、改善傾向に留まるものであったが、機能評価法としては心プールシンチが鋭敏であり注目すべき結果である。この作用機序として、ピモベンダンの  $\text{Ca}^{2+}$  感受性増強による左室心筋弛緩促進作用とプロテインキナーゼの活性化を介した  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプ作用の増強による細胞質内の  $\text{Ca}^{2+}$  排出促進作用が考えられている。肥大心に代表される拡張性心不全が増加する中、満足出来る薬物が特定できない現状においてピモベンダンの左室拡張能改善作用は福音となり得る。

一方、ピモベンダンの心不全長期予後におよぼす効果については、長期観察がなされておらず定まっていない。PICO 試験<sup>14)</sup>は NYHA 分類Ⅱ～Ⅲの患者を対象に、プラセボ、ピモベンダン (2.5, 5 mg/日) の3群、各100人での6ヶ月の観察において、両方の用量のピモベンダンは運動耐用能の改善をもたらしたが、QOL への影響は認めず、死亡リスクはピモベンダン群がプラセボ群の1.8倍であったと報告した。これに対して、前述の EPOCH 試験<sup>1)</sup>は、52週の観察でプラセボ群に比して全死亡、全入院率には差を認めなかつ

たが、プライマリー・エンドポイントとして心不全死、不整脈による突然死、心不全悪化入院は、ピモベンダン群でプラセボ群に比して45%低かったと報告した。この2つの試験の相違をみると、対象の心不全の重症度は NYHA 分類Ⅱ～Ⅲで同様であるが、投与量および  $\beta$  遮断剤の併用の有無が異なっている。PICO 試験では当初から1日 2.5 mg, 5 mg から開始したのに対して、EPOCH 試験は、約8割が 2.5 mg で開始された。また  $\beta$  遮断剤の併用は、PICO 試験では全例併用なしであったが、EPOCH 試験では35%で何らかの  $\beta$  遮断剤が併用された。これらの相違点による予後への影響の違いについて、Murai ら<sup>15)</sup>は、NYHA 分類Ⅱ～Ⅳの心不全1,846例中、通常の治療に経口強心薬を追加投与した31例の2年間の予後について後ろ向き研究ではあるが興味ある報告を行っている。使われた強心薬は、31例中27例がピモベンダン (12例; 1.25 mg/日, 14例; 2.5 mg/日, 1例; 5 mg/日), 6例がドカルパミン (全例 2,250 mg/日), 4例がデノパミン (2例; 15 mg/日, 2例; 30 mg/日) であった。強心薬追加投与開始1年間で7人が死亡しているが、6人は心不全死、1人は突然死であった。死亡群と生存群の比較において、強心薬の種類、ピモベンダンを含む投与量の違いでは差を認めなかったが、死亡群でより高齢であり、 $\beta$  遮断剤併用の有無が予後にも有意な影響をもたらしたとした。すなわち、強心薬開始前から  $\beta$  遮断薬使用されていた21例 (カルベジロール; 19例, ビソプロロール, アテノロール各1例) は強心薬開始後全例でカルベジロールに変更されているが、非併用群では10例中5例 (50%) が亡くなっているのに対して併用群では21例中2例 (9.5%) と有意に少なかったと報告し、心不全例において経口強心薬を使用す

る際には $\beta$ 遮断薬の併用を考慮すべきとした。さらに、彼らは $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 両方の遮断作用を有するカルベジロールを使用する際には、 $\beta$ 遮断薬投与下でもその強心作用が失われないPDE-Ⅲ阻害薬であるピモベンダンが推奨されるとした。 $\beta$ 遮断薬とピモベンダンとの併用の効果については、 $\beta$ 遮断薬の慢性投与により不全心で低下した筋小胞体カルシウムポンプ機能を増加させることで<sup>16)</sup>、PDE-Ⅲ阻害薬によるc-AMPの増加がより有効に筋小胞体を介した $\text{Ca}^{2+}$ トランジェットの増大をもたらすと考えられる。また、 $\beta$ 遮断薬の併用によりPDE-Ⅲ阻害薬の副作用とされる催不整脈作用を減弱する可能性も示されている<sup>17)</sup>。我々の研究では、対象が2年間観察し得た症例であり予後についての言及はできないが11例中8例で $\beta$ 遮断薬が使用されており、比較的良い経過を示した理由の1つとも言える。

ピモベンダンは、心筋保護、長期予後の改善と

いう視点からはレニンアンギオテンシン系阻害薬、 $\beta$ 遮断薬とは異なるものである。しかし、人口の高齢化にともなって心不全症例が増加する中、心不全の病態を一人の患者の生活の一部と見据えた包括的な治療の選択が必要となってきたおり、ピモベンダンのQOL、ADL改善効果はあらためて見直されるべきであろう。一方で、本研究では、維持投与量が5mg/日の例もあり、年単位での長期予後という点においてマイナスの影響をもたらす可能性もあり、同じ投与量を継続するのではなく、ある程度の心不全改善が得られたなら減量継続することも考慮すべきかと考える。また、今回の研究は、ピモベンダン使用、非使用での比較はできておらず、その効果の説得力は決して十分ではない。今後、更なる症例を積み重ねるとともに、他の強心薬との比較研究があらためて必要になると推察される。

## 文 献

- 1) The EPOCH Study Group: Effects of Pimobendan on Adverse Cardiac Events and Physical Activities in Patients With Mild to Moderate Chronic Heart Failure: The Effects of Pimobendan on Chronic Heart Failure Study (EPOCH Study). *Circulation Journal*, 66: 149-157, 2002
- 2) Hagemeyer F: Calcium sensitization with pimobendan: pharmacology, haemodynamic improvement, and sudden death in patients with chronic congestive heart failure. *Eur Heart J*, 14: 551-166, 1993
- 3) Packer M: The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone astray? *J Am Coll Cardiol*, 22: 119a-126a, 1993
- 4) Matsumoto A, Momomura S, Yokoyama I, et al.: Pimobendan has a potent venodilating action in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, 12: 595-597, 1998
- 5) Teramura S and Yamakado T: Calcium sensitizers in chronic heart failure: inotropic interventions-reservation to preservation. *Cardiologia*, 43: 375-385, 1998
- 6) Chu KM, Hu OY and Shieh SM: Cardiovascular effect and simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of pimobendan in healthy normal subjects. *Drug Metab Dispos*, 27: 701-709, 1999
- 7) Nakatani M, Shirofani T, Kobayashi K, et al.: Effects of low dose pimobendan in patients with cor pulmonale. *J cardiol*, 34: 79-83, 1999
- 8) McDaniel NL, Rembold CM, and Murphy RA: Cyclic nucleotide dependent relaxation in vascular smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol*, 72: 1380-1385, 1994
- 9) Matsumori A, Nunokawa Y, and Sasayama S:

- Pimobendan inhibits the activation of transcription factor NF-KappaB: a mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase. *Life Sci*, 67: 2513-2519, 2000
- 10) Iwasaki A, Matsumori A, Yamada T, et al: Pimobendan inhibits the production of proinflammatory cytokines and gene expression of inducible nitric oxide synthase in a murine model of viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 33: 1400-1407, 1999
- 11) Shipley EA, Hogan DF, Fiakpui NN, et al: In vitro effect of pimobendan on platelet aggregation in dogs. *Am J Vet Res*, 74: 403-407, 2013
- 12) Shiga T, Wakaumi M, Yajima T, et al: Beta-blocker therapy combined with low-dose pimobendan in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic obstructive pulmonary disease: report on two cases. *Cardiovasc Drugs Ther*, 16: 259-263, 2002
- 13) 荒尾正人, 北原康之, and 説田浩一: 慢性心不全患者の心機能および脳血流に及ぼすピモベンダンの位置づけ. *Progress in Medicine*, 30: 1965-1976, 2010
- 14) Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart*, 76: 223-231, 1996
- 15) Murai K, Seino Y, Kimata N et al: Efficacy and limitations of oral inotropic agents for the treatment of chronic heart failure. *Int Heart J*, 54: 75-81, 2013
- 16) Yasumura Y, Takemura K, Sakamoto A, et al: Changes in myocardial gene expression associated with beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 9: 469-474, 2003
- 17) Lowes BD, Simon MA, Tsvetkova TO, and Bristow MR: Inotropes in the beta-blocker era. *Clin Cardiol*, 23: III 11-16, 2000