

Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem Tedavisinde İntravenöz Enalaprilatin Etkinliği ve Güvenilirliği*

Uz. Dr. Kani GEMİCİ, Uz. Dr. İbrahim BARAN, Uz. Dr. Dilek YEŞİLBURSA,
Yard. Doç. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Dr. Bülent İLÇÖL, Doç. Dr. Ali AYDINLAR,
Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Doç. Dr. Akın SERDAR, Prof. Dr. Ethem KUMBAY,
Prof. Dr. Jale CORDAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

*Kronik Konjestif Kalp yetersizliğinin tedavisinde sıklıkla kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, akut kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde de kullanılabilirler. Çünkü bu epizodlar sırasında ortaya çıkan önyük ve ardyük yükselmesini önleyebilecekleri gibi, yine bu epizodlar sırasında oluşan yüksek renin düzeylerini de azaltarak etkili olabilirler. Bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, akut kardiyojenik pulmoner ödem tablosundaki olgularda intravenöz enalaprilatin etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek-
tedir.*

Çalışma akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı konulan 12 olgu (7 erkek, 5 kadın; ortalama yaş 57.2±7.4) üzerinde yapılmıştır. Tedavi öncesi düşük olan kalp debisi, kalp indeksi ve atım hacmi tedavi sonrası yükselirken ($p<0.01-0.001$); tedavi öncesi yüksek olan sistemik vasküler direnç, pulmoner vasküler direnç, pulmoner ve sistemik arter basıncı düştü, kalp hızı ve solunum sayısı azaldı ($p<0.01-0.0001$). Çalışmaya alınan olguların tamamında klinik ve hemodinamik iyileşmeler sağlandı; hiç bir hastada önemli bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışma, intravenöz enalaprilatin akut kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut kardiyojenik pulmoner ödem, enalaprilat, hemodinamik etkiler.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem, konjestif kalp yetersizliği (KKY) bulunan hastaların yoğun bakım ünitelerine en sık yatırılma nedenidir. Bu epizodlar sırasında hastalar hemodinamik olarak kararsız olmakta ve yüksek bir plazma renin ve katekolamin düzeyi göstermektedirler (1-3).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörle-

Alındığı tarih: 12 Kasım 1997, revizyon 20 nisan 1998
*XIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 1997, İzmir'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
Yazışma adresi: Uz. Dr. Kani Gemici, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 16059, Görükle, Bursa
Tel.: (0 224) 442 84 00 - 1197 Fax: (0 224) 442 86 96

rinin, tedavi alanına girmesi tedavisinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmelidir (4). ADE inhibitörleri, önyük ve ardyükü azaltmalarıyla akut kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde de kullanılabilme özelliklerine sahiptir (5). ADE inhibitörlerinin KKY tedavisindeki yararlı etkileri, anjiyotensin II'yi bloke ederek ve sempatik uyarıyı baskılayarak koroner damarlardaki vazokonstriksiyonu önlemek ve böylece oksijen sunumunu artırmak; önyük ve ardyükü azaltarak oksijen sarfiyatını azaltmak; ayrıca bradikinin düzeylerini koruyarak endotel fonksiyonlarını iyileştirmektedir (6). İntravenöz uygulanan ADE inhibitörleri, miyokardın oksijenasyonu üzerinde olumsuz bir etki göstermeksizin artmış önyük ve ardyükü hızla azaltır (7) ve miyokardın oksijen dengesini iyileştirebilirler (8). Bazı çalışmalar oral veya intravenöz ADE inhibitörlerinin akut miyokard infarktüsü sonrası KKY gelişen olgularda pulmoner konjesyonu azaltabileceğini göstermiştir (9).

Enalaprilatin KKY olan olgularda sol ventrikül sistol sonu volümünü azalttığı ve ejeksiyon fraksiyonunu yükselttiği gösterilmiştir (10). Bu olgularda, ADE inhibitörlerinin kullanımı sırasında görülebilen "ilkdoz hipotansiyonu" gelişmesi sık değildir ve sistemik kan basıncında %30 dan fazla azalma nadirdir (11).

ADE İnhibitörlerinin akut kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve az sayıda olgular üzerinde yapılmıştır. ADE inhibitörlerinin bazılarının parenteral kullanıma sunulan formları olmakla birlikte henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Enalapril, uzun etkili ADE inhibitörlerinin ilki olup; en fazla çalışmanın yapıldığı, güvenilirliği ve etkinliği pek çok deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiş bir ajandır (12,13). Parenteral

formunun bulunması da ayrı bir avantajdır. Literatürde az sayıda olgularla yapılan çalışmalarda akut kardiyojenik pulmoner ödem olgularında kullanılması bizi bu konuda bir araştırma yapmaya yöneltmiştir. Çalışmanın amacı, akut pulmoner ödem tablosundaki olgularda intravenöz enalaprilatin etkinliğini ve güvenilirliğini göstermek, ayrıca etki mekanizmalarına ışık tutmaktır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma, Mart 1996-Nisan 1997 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Bu amaçla, akut kardiyojenik pulmoner ödem (İstirahat dispnesi, solunum sayısının 30'un üzerinde olması, akciğerlerde bilateral yaş raller, teleröntgenogramda akciğer ödemi bulguları, pulmoner kapiller uç basıncın 25 mmHg'nin üzerinde olması) tablosu ile acil servise başvuran veya konsültasyon sırasında hastahane içi başka bir klinikte görülen; iskemik ya da dilate kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığına bağlı akut kardiyojenik pulmoner ödem tanıları alan olgular bekletilmeden Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerinde olan ve yaşları 42-47 arasında değişen 12 olgu (7 erkek, 5 kadın; ortalama yaş 57.2±8 yıl) daha önceki ADE inhibitörü dışındaki ilaçları (olguların 8'i dijital ve diüretik, 3'ü diüretik ve nitrat, 14'ü dijital, diüretik ve kalsiyum kanal antagonisti kullanıyordu) kullanan hastalar çalışmaya alındılar. Çalışma planlandığı dönemde, ilacın kullanımını için etik kurul onayı, ayrıca hastalara tedavi öncesi bilgi verilerek, yazılı onayları alındı. Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de, çalışmaya alınmama kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Olgular basınç, EKG ve solunum kayıtları için uygun olan Mennen Medical Inc. Horizon XL monitörlerine bağlandı. Ve bekletilmeden sağ internal juguler ven kateterize edilerek 8.5F Arrow Juguler kateter (percutaneous sheath introducer set-ARROW, 8.5F) ile venöz, radyal veya femoral artere 6 F "sheath" kullanılarak arteriyel damar yolu açıldı ve arteriyel bir line ile monitöre bağlandı.

Elektrokardiyografi, ve solunum sayısı monitorizasyonu yapıldı. Kalp Debisi (KD) ölçmeye uygun balonlu bir kateter (Abbott Multiflex thermodilution catheter 7F, 4 lumen) yardımıyla sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter, pulmoner kapiller uç basıncı ve KD değerleri ölçüldü. KD üç kez ölçülerek ortalaması alındı. Kan basıncı ve solunum sayısı kaydedildi. Kısa süre içinde tamamlanan bu işlemler sırasında hastaya herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Ölçümler tamamlandıktan sonra olgulara Merc-Sharp-Dohme ilaç firmasının desteğiyle sağlanan 1.25 mg'lık flakonlardan (Pasteur Lab. France) bir flakon enalaprilatin tamamı, 1 dakika içinde yavaş olarak infüze edildi. 10 dakika beklendikten sonra ölçümler tekrarlandı. Ölçümlerin tamamlanmasından sonra olgulara oral ADE inhibitörü ve öteki standart tedaviler başlandı.

Sonuçların değerlendirilmesinde INSTAT istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart hata olarak ifade edildi. Tedavi öncesi değerler ve tedavi sonrası değerler Student t testi ile karşılaştırıldı. 0.05'den küçük değerler, anlamlı p değerleri olarak alındı.

Hemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi:

Sistolik ve diyastolik kan basıncı "arterial line" yardımıyla brakial veya femoral arterden ölçülerek basınç monitöründen kaydedildi. Kalp hızı EKG monitöründen DII derivasyonundaki PR intervallerinden kaydedildi.

Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter ve pulmoner kapiller uç basınçları akımla yönlendirilen balonlu kateter yardımıyla standart metodlarla ölçüldü. KD termodilüsyon tekniğiyle 3 kez yapılan ölçümün ortalaması olarak alındı. Diğer parametrelerden kalp indeksi =KD/vücut yüzey alanı (Litre/dak./m²), ve atım hacmi (AH) termodilüsyon tekniği ile; sistemik vasküler direnç = (ortalama arter basıncı - ortalama sağ atriyum basıncı) / kalp debisi x 80 (dyn.sn.cm⁻⁵), pulmoner vasküler direnç = (ortalama pulmoner arter basıncı - diyastolik pulmoner arter basıncı) - kalp debisi x 80 (dyn.sn.cm⁻⁵), sol ventrikül atım işi = atım hacmi x (ortalama arter basıncı - diyastolik pulmoner arter basıncı) x 0.0136 (g.m) standart formüller kullanılarak hesaplandı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri

HASTA NO	İSİM	YAŞ	CİNSİYET	ETİYOLOJİK TANI	NYHA-SINIF	RİTM
1	EH	53	E	KAH	IV	SİNÜZAL
2	KL	56	E	HKH	IV	AF
3	MN	42	K	KAH-HT	IV	SİNÜZAL
4	MB	70	K	DKMP	IV	SİNÜZAL
5	EG	65	E	DKMP	IV	AF
6	FC	63	E	HKH	IV	NODAL
7	AD	49	E	HKH	IV	AF
8	AH	55	K	KAH	IV	SİNÜZAL
9	KM	57	E	KAH	IV	AF
10	AH	59	E	KAH+HT	IV	AF
11	İB	62	K	DKMP	IV	SİNÜZAL
12	KŞ	56	K	DKMP	IV	SİNÜZAL

KAH: Koroner Arter Hastalığı, DKMP: Dilate Kardiyomiyopati, HKH: Hipertansif Kalp Hastalığı, AF: Atriyal Fibrilasyon

Tablo 2: Çalışmaya alınmama kriterleri

Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulması
Son 2 ay içinde AMİ geçirilmiş olması
Kararsız angina pectoris tanısı konulması
Orta veya ağır kapak hastalığı bulunması
Hastanın halen ADE inhibitörü kullanıyor olması
Plazma kreatinin düzeylerinin 2 mg/dl'den yüksek olduğunun önceden biliniyor olması
Hastanın bilinen renal arter stenozu olması
Hastanın ADE inhibitörlerine karşı intoleransı veya aşırı duyarlılığının olması
<i>AMİ: Akut miyokard infarktüsü, ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim</i>

BULGULAR

Ölçülen parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri Tablo 3'de sunulmuştur. Tedavi öncesi kalp debisi 3.9±0.1 Litre/dak. iken tedavi sonrası 4.6±0.1 Litre/dak'ya (p<0.001), kalp indeksi 2.4±0.1 Litre/dak/m²'den 2.9±0.1 Litre/dak/m²'ye (p<0.001), atım hacmi 39.6±4.8 ml'den 50.0±5.6 ml'ye (p<0.01) yükseldi. Sistemik vasküler direnç 2093±53 dyn.sn.cm⁻⁵'den 1317±87 dyn.sn.cm⁻⁵'ye (p<0.01), pulmoner vasküler direnç 363±37 dyn.sn.cm⁻⁵'den 180±13 dyn.sn.cm⁻⁵'ye (p<0.001) düştü. Sol ventrikül atım işi 49.6±2.0 g.m'den 61.8±3.3 g.m'ye, sağ ventrikül atım işi 30.9±1.4 g.m'den 43.2±1.7 g.m'ye (p<0.001) yükseldi. Pulmoner arter basıncı 50.7±2.3 mmHg'den 41.0±2.8 mmHg'ye (p<0.001), pulmoner kapiller uç basıncı 37.5±1.7 mmHg'den 26.8±1.4 mmHg'ye (p<0.001), santral ven basıncı 19.3±1.0

cm H₂O'dan 13.5±0.7 cm H₂O'ya (p<0.01), sağ atriyum basıncı 18.5±1.0 mmHg'dan 12.1±0.9 mmHg'ye (p<0.001), sağ ventrikül basıncı 48.9±2.4 mmHg'dan 36.4±1.5 mmHg'ye (p<0.001), sistolik arter basıncı 180.4±5.4 mmHg'dan 151.2±3.8 mmHg'ye (p<0.001), ortalama arter basıncı 124.6±3.8 mmHg'dan 95.8±2.3 mmHg'ye (p<0.01), dakikalık solunum sayısı 39.1±1.3'dan 25.4±1.6'ya (p<0.01) düştü.

Tek tek tüm hastalardaki kalb indeksi ve pulmoner venöz kapiller basınç değişiklikleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

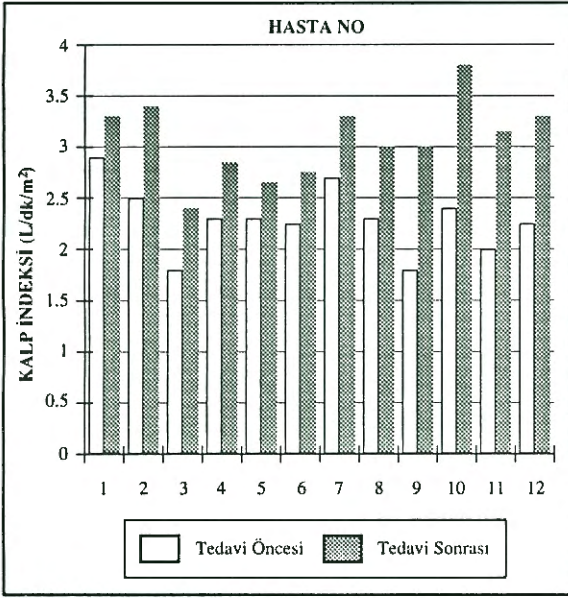
Sonuçlar: Olgularda ilacın uygulanmasından sonraki 10 dakika içinde hemodinamik iyileşmelere paralel olarak klinik düzelme gözlemlendi. Hiç bir olguda yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Akut kardiyojenik pulmoner ödem tablosunda, normotansif olgularda bile sistemik kan basıncında anormal yükselmeler oluşur. Hatta tablonun hipertansif kalp hastalığına bağlı olup olmadığına ayırmada gözdibinin değerlendirilmesi gerekir (14). Bu durum sempatik sistem ve Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)'nin artan aktivasyonuna bağlıdır. RAAS'ın aktivasyonu ile sistemik ve lokal olarak artan anjiyotensin II'nin direk olarak koroner arterlerde vazokonstriksiyon oluşturduğu, indirek olarak da sempatik sistemi tetikleyerek noradrenalin sa-

Tablo 3. Ölçülen parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

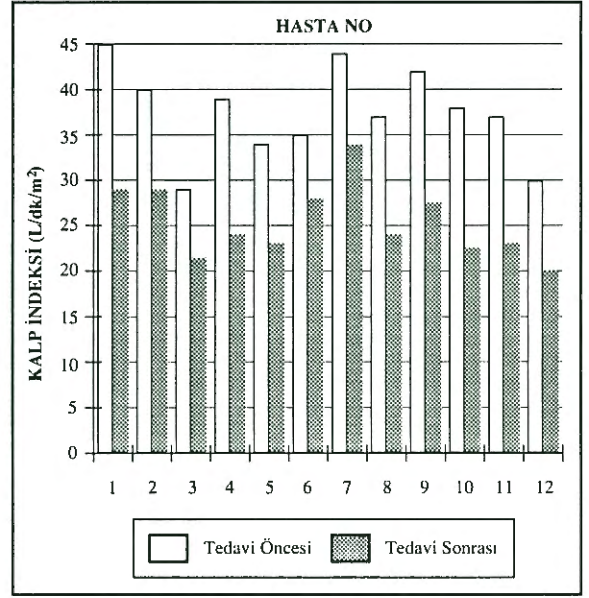
Ölçülen Parametreler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
Kalp Debisi (Litre/dakika)	3.9±0.1	4.6±0.1	p<0.001
Kalp İndeksi (Litre/dakika/m ²)	2.4±0.1	2.9±0.1	p<0.001
Atım Hacmi (mililitre)	39.6±4.8	50.0±5.6	p<0.01
Sistemik vasküler direnç (dyn.sn.cm ⁻⁵)	2093±53	1317±87	p<0.0001
Pulmoner vasküler direnç (dyn.sn.cm ⁻⁵)	363±37	180±13	p<0.001
Sol ventrikül atım işi (gram. metre)	49.6±2.0	61.8±3.3	p<0.001
Sağ ventrikül atım işi (gram. metre)	30.9±1.4	43.2±1.7	p<0.001
Kalp hızı (vuru/dakika)	111.5±3.7	92.6±2.1	p<0.0001
Pulmoner arter basıncı (mm/Hg)	50.7±2.3	41.0±2.8	p<0.001
Pulmoner kapiller uç basınç (mm/Hg)	37.5±1.7	26.8±1.4	p<0.001
Santral ven basıncı (cm H ₂ O)	19.3±1.0	13.5±0.7	p<0.01
Sağ atriyum basıncı (mm/Hg)	18.5±1.0	12.1±0.9	p<0.001
Sağ ventrikül basıncı (mm/Hg)	48.9±2.4	36.4±1.5	p<0.001
Sistolik arter basıncı (mm/Hg)	180.4±5.4	151.2±3.8	p<0.001
Ortalama arter basıncı (mm/Hg)	124.6±3.8	95.8±2.3	p<0.01
Solunum sayısı (solunum hızı/dakika)	39.1±1.3	25.4±1.6	p<0.01



Şekil 1. İntravenöz enalaprilat öncesi ve sonrası kalp indeksinde oluşan değişiklikler

İnımmını hızlandırarak koroner vazokonstriksiyonu artırdığı bilinmektedir (15,16). ADE inhibisyonu her iki mekanizmayı da kırarak oksijen sunumunu artırır; nabız-kan basıncı çarpımını ve sol ventrikül diyastol sonu basıncını azaltarak da oksijen tüketimini azaltır. ADE inhibitörlerinin KKY'nde istirahat halinde bile artmış bulunan plazma noradrenalin, anjiyotensin II, atriyal natriüretik peptid ve aldosteron düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (17). ADE inhibisyonunun miyokardiyal oksijen metabolizmasını iyileştirdiği Schultheiss ve ark.'nın NYHA-III, IV grubu hastalarda yaptığı çalışmada gösterilmiştir (18). Bu iyileşme hem önyük ve ardyükün azaltılması, hem de duvar stresinin azaltılmasına bağlanmıştır. Ayrıca nabız-kan basıncı çarpımı da azaltılarak oksijen tüketimi de düşürülmüştür. Anjiyotensin II ve sempatik sistemin baskılanmasıyla da koroner vazokonstriksiyon önlenerek oksijen sunumu artırılmış olacaktır. Duvar stresinin azaltılmasında lokal ADE inhibisyonunun da katkısı olması gerekir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunu, akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve kararsız angina pektorisine bağlı olmayan akut pulmoner ödem gelişen olgulardan seçtik. Tedavi süresini 10 dakika ile sınırlı tutmamız, hem hastaların klinik durumları itibarıyla etik nedenler, hem de bir çalışmada (19) intravenöz enalaprilatin verilmesinde 10 dakika ve 30 dakika sonrasında elde edilen olumlu hemodinamik değişiklikler ara-



Şekil 2. İntravenöz enalaprilat öncesi ve sonrası pulmoner kapiller uç basıncında oluşan değişiklikler

sında belirgin bir farklılık olmamasındandır. Çalışmamızda 10 dakika gibi kısa bir sürenin sonunda hemodinamik parametreler ve klinik bulgularda anlamlı iyileşmelerin elde edilmesi, literatür sonuçlarıyla uyum göstermektedir. ADE inhibitörlerinin akut etkilerinin gösterildiği bizim çalışmamıza benzer bir çalışma, NYHA-III, IV grubu hastalarda dilaltı kaptopril verilerek hemodinami laboratuvarında gerçekleştirilmiştir (20). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Deneysel bir çalışmada da, koroner damarların oklüzyonu ile akut sol kalp yetersizliği oluşturulmuş; enalaprilat ortalama aort basıncı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve total periferik direnci azaltmış, KD ve AH'ni artırmıştır (21).

Bazı çalışmalarda intravenöz enalaprilat uygulamasından sonra KD'nde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (5,9). Ancak bu çalışmalara alınan olgular değerlendirildiğinde ya çok ağır olmayan NYHA-III grubu olgular, ya da AMİ'ne sekonder gelişen akut sol kalp yetersizliği olguları görülmektedir. AMİ'ne sekonder gelişen akut sol kalp yetersizliği olguları ile yapılan çalışmalarda KD ve AH değişmemiştir. Bu durum ilacın uygulanmasından sonraki erken dönemde sol ventrikül fonksiyonlarının hızlı bir şekilde toparlanamamasının bir sonucu olabilir. Bizim

çalışma grubumuza benzer, fonksiyonel kapasitesi NYHA-IV grubu; iskemik, kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati veya hipertansif kalp hastalığına bağlı akut pulmoner ödem gelişen olgularla yapılan çalışmalarda enalaprilatin KD ve AH'ni artırdığı gösterilmiştir (20,22).

Çalışmaların sonuçlarının çelişkili gibi görünmesi, seçilen metodlar ve hasta gruplarının farklı olmasına bağlanabilir. Burada intravenöz enalaprilatin, hipertansif krizinde eşlik ettiği akut kardiyojenik pulmoner ödem gelişen olgularda daha etkili olduğu düşünülebilir. Bizim çalışma grubumuzda, olgu sayısının azlığı nedeniyle böyle bir karşılaştırmaya gidilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışma, intravenöz enalaprilatin akut kardiyojenik pulmoner ödem tedavisinde etkili ve güvenilir bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goldsmith SR, Hasking GJ, Miller E: Angiotensin II and sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (5): 1107-13
2. Curzen NP, Fox KM: Do ACE inhibitors modulate atherosclerosis?. *Eur Heart J* 1997; 18: 1530-35
3. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett JC: Pathophysiology of circulatory failure. E.R. Guiliani et al. (eds). *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. Mosby-Year Book, Inc., Missouri, 1996. p: 550-68
4. Squire IB, Violet I, Chiche M, Lerebours G: Acceptability of long-term perindopril in the treatment of mild to moderate chronic congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1996; 19: 9-15
5. Annane D, Bellissant E, Pussard E, et al: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of intravenous enalaprilat efficacy and safety in acute cardiogenic pulmonary edema. *Circulation*. 1996; 94: 1316-24
6. Lonn E: Cardiovascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *The Am J Managed Care*. 1996; 11: S23-29
7. Tohmo H, Karanko M, Korpilahti K, Scheinin M, Viinamäki, Neuvonen P: Enalaprilate in acute intractable heart failure after myocardial infarction: a prospective, consecutive sample, before-after trial. *Crit Care Med*. 1994; 22: 965-973
8. DeMarko T, Daly PA, Liu M, Kayser S, Parmley WW, Chatterjee K: Enalaprilate, a new parenteral angiotensin converting enzyme inhibitor. Rapid changes in systemic and coronary hemodynamics and humoral profile in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9: 1131-38

9. Tohmo H, Karanko M, Korpilahti K: Haemodynamic effects of enalaprilat and preload in acute severe heart failure complicating myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1994; 15: 523-527

10. Konstam MA, Kronenberg MW, Udelson JE, et al: Effect of acute angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular filling in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1990; 81: 115-22

11. Reid JL, Robert JMF, Iain BS, Kennedy RL: Blood pressure response to the first dose of angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1993; 71: 57E-60E

12. Braunwald E: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders Company, 1997; 5 th ed. pp. 495-498

13. Barbe F, Su JB, Guyene TT, Crozatier B, Menard J, Hittinger L: Bradykinin pathway is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure. *Am J Physiol*. 1996; 270: 1985-92

14. Braunwald E, Colucci WS, Grossman W: Pulmonary Edema. Braunwald E, et al. (eds). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders Company, 1997; 5 th ed. pp. 495-498

15. Perondi R, Saino A, Tio RA, et al.: ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2004-2013

16. Magrini F: Determinants of coronary blood flow: Autonomic versus renin-angiotensin system. In: Zusman RM (ed): *Cardioprotection by Converting Enzyme Inhibition*. New York, Excerpta Medica, 1988, pp 39-42

17. Sigurdsson A, Swedberg K, Ullman B: Effects of ramipril on the neurohormonal response to exercise in patients with mild or moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 247-254

18. Schultheiss HP, Ullrich G, Schindler M, Schulze K, Strauer BE: The effect of ACE inhibition on myocardial energy metabolism. *Eur Heart J*. 1990; 11: 116-22

19. Webster MW, Neutze JM, Calder AL: Acute hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in children with intracardiac shunts. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 129-35

20. Haude M, Steffen W, Erbel R, Meyer J: Sublingual administration of captopril versus nitroglycerin in patients with severe congestive heart failure. *Intern J Cardiol* 1990; 27: 351-59

21. Varriale P, David W, Chryssos BE: Haemodynamic response to intravenous enalaprilat in patients with severe congestive heart failure and mitral regurgitation. *Clin Cardiol* 1993; 16: 235-238

22. Nakazawa M, Ishihara T, Takahashi Y, Okuhira M, Imai S: Effects of spiraprilat, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on anesthetized dogs in a new model of acute left ventricular failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22: 585-93