

Koroner Arter Hastalığı Bulunan Olgularda, Kaptopril'in Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Dr. Cahit KOCAKAVAK, Dr. Ferruh GÜRKAYNAK, Dr. Hatice ŞAŞMAZ,
Prof. Dr. Siber GÖKSEL, Doç. Dr. Emine KÜTÜK, Doç. Dr. Yalçın SÖZÜTEK
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Bu plasebo kontrollü çalışma 20 normal kontrol kişi ve koroner arter hastalığı (KAH) bulunan 20 hasta üzerinde yapıldı ve bir anjiyotensin inhibitörü olan kaptopril'in KAH bulunan hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine olan etkisi araştırıldı. LV diyastolik fonksiyonu "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Hastalarda 3 gün süre ile tüm kardiyotaktif ilaçlar kesildi. Sadece angina hissettiklerinde, dilalü isosorbid dinitrat almalarına izin verildi. Daha sonra, hastalara oral olarak, günde 2 defa 12.5 mg kaptopril veya plasebo 1 hafta süre ile verildi. Ertesi hafta, kaptopril alan hastalara plasebo, plasebo alanlara kaptopril verildi. Her bir dönem sonunda, hastalar fizik muayene ve "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasta grubu, erken zirve doluş hızı (E), geç zirve doluş hızı (A), E/A oranı, akselerasyon yarı zaman (AHT), deselerasyon yarı zaman (DHT) ve deselerasyon hızı (DR) yönünden karşılaştırıldığında, bu parametrelerin tümüne göre, LV diyastolik fonksiyonun hasta grubunda bozulmuş olduğu görüldü. Hasta grubunda, plasebo ile kıyaslandığında, kaptopril kalp hızında anlamlı değişiklikle oluşturmazken, sistolik ve diyastolik kan basıncında ve "double product" ta önemli düşüşe neden oldu. Ayrıca, kaptopril E,A,E/A oranı, DHT ve DR parametrelerine göre, hasta grubunun diyastolik fonksiyonunda önemli iyileşmeye neden oldu. Sonuç olarak çalışmamız, KAH olan hastalarda, kaptopril'in LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyileşme sağladığını ve bu iyileşmenin miyokardın oksijen gereksiniminin azalmasına ve muhtemelen miyokardın kan akımındaki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kaptopril, koroner arter hastalığı, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu

Sol ventrikül (LV) sistolik performans bozukluğuna bağlı konjeksif kalp yetmezliği (KKY)'nin tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitör (AKEİ)'lerinin etkinliği kanıtlanmış ve rutin klinik

tedavi içinde yer almışlardır (1,2). Son yıllarda yapılmış bazı çalışmalarda da koroner arter hastalığı (KAH) olan ve LV sistolik fonksiyonu normal bulunan asemptomatik hastalarda kaptopril'in efor kapasitelerini artırdığı, LV diyastol sonu basıncını ve LV duvar gerilimini düşürdüğü bildirilmiş olmakla birlikte, kesin etki mekanizmaları açıklanamamıştır (3). Yine kaptopril'in KKY semptomları bulunmayan, ancak ilerleyici kardiyomegalisi bulunan KAH'lı hastalarda kalp genişlemesini önlediği bildirilerek, bu hastalara KKY semptomlarının başlamasından önce AKEİ'lerinin verilmesi önerilmektedir (4).

Literatürde KKY'ne benzer semptom ve bulguları olan, ancak kardiyomegali ve sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmayan çok sayıda hastada bu semptom ve bulguların diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu bildirilmiştir (5,6).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, AKEİ'lerinin miyokard infarktüs alanını daralttığını, reperfüzyon aritmilerini ve miyokard disfonksiyonunu (= "stunning") önleyebileceği bildirilmiştir (7,11). Ayrıca yeni bir kavram olan lokal doku renin-anjiyotensin sisteminin koroner arterlerde ve miyokarda da bulunduğu ve bu dokularda kan dolaşımının otoregülasyonunu sağladığının ileri sürülmesi ve ayrıca AKEİ'lerinin direkt olarak anjiyotensin 2'nin yapımını önleyerek ve dolaylı etkilerle miyokardın kan akımını artırabileceğinin ileri sürülmüş olması, sistemik rezistan ve kapasitan damar yatağında da benzer şekilde, vazodilatasyon oluşturarak, "afterload" ve "preload"u düşürerek, miyokardın oksijen gereksinimini azaltabilmesi AKEİ'lerinin KAH'ın çeşitli klinik şekillerinin tedavisinde etkin bir ilaç grubu olabileceğini düşündürmektedir (12-20).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, uzun süreli miyokard iskemisi nedeniyle oluşan LV fonksiyon bozukluklarının reperfüzyonun (koroner "bypass" cerrahisi, koroner anjiyoplasti) sağlanması ve tıbbi tedavi (bazı kalsiyum antagonistleri, nitrogliserin) ile düzeltilebileceği gösterilmiştir (21).

Bununla beraber, AKEİ'lerinin kronik iskemi sonucu oluşan LV diyastolik fonksiyon bozukluğuna olan etkisi araştırılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmamızda, LV sistolik fonksiyonu normal olan, anjiyografik olarak önemli KAH bulunan olgularda, bir AKEİ olan kaptopril'in LV diyastolik fonksiyonu üzerine etkisini plasebo kontrollü olarak "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma Şubat 1989 - Eylül 1989 tarihleri arasında, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde 20 normal kontrol kişi ve KAH bulunan 20 olgu üzerinde yapıldı.

Hastaların Özellikleri:

Kontrol grubunun 17'si erkek ve 3'ü kadındı. Bu kişilerin anjiyografik olarak koroner arterleri normaldi. Fizik muayene, ekokardiyografik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda bu kişilerde herhangi bir hastalık saptanmadı. Hasta grubunun tümü erkekti. Hastaların 8'inin 3, 7'sinin 2 ve 5'inin 1 majör koroner arterinde veya büyük bir dalında anjiyografik olarak $\geq 50\%$ lüminal darlık mevcuttu. Hiçbirisinde KAH dışında diğer bir kalp hastalığı veya sistemik hastalık bulunmuyordu. Hastaların 6'sının elektrokardiyogram (EKG)'larında geçirilmiş miyokard infarktüsü örneği ve 10'nunda LV duvar hareket bozukluğu mevcuttu.

Aşağıdaki özellikleri olanlar çalışmaya alınmadı:

4 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar, kalp ritim bozukluğu olanlar, atriyo-ventriküler ve intraventriküler iletim bozukluğu olanlar, yeterince ekojenik olmayanlar, KAH dışında edinsel veya doğumsal kalp hastalığı bulunanlar, sistemik hipertansiyonu (kan basıncı $> 160/95$ mmHg) olanlar, ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonu (EF) $< 50\%$ olanlar ve ekokardiyografik ve anjiyografik olarak LV anevrizması olanlar.

Araştırmanın Yapılışı:

Araştırmaya alınan hastaların almış oldukları tüm kardiyoaaktif ilaçlar 3 gün süre ile kesildi. Bu süre içinde, göğüs ağrısı hissettiklerinde isosorbid dinitrat (ISDN)'in dilaltı tabletlerinden almalarına izin verildi. Bu süre sonunda, 25 mg'lık kaptopril veya aynı özellik-

lere sahip, aynı firma tarafından imal edilmiş olan plasebo tabletlerinden yemekten 2 saat önce olmak üzere, günde 2 defa 1/2 tablet şeklinde ve oral olarak, 1 hafta süre ile verildi. 1 hafta sonunda, plasebo alanlara kaptopril, kaptopril alanlara da plasebo aynı şekilde verildi. Her bir haftalık dönem sonunda, son ilaç veya plasebo dozundan 3 saat sonra olmak üzere, hastalar ergometrik bisiklet egzersiz testine alındı. Egzersiz testinden en az 3 saat önce hastaların sigara içmelerine izin verilmedi. Kaptopril veya plasebo aldıkları dönemlerde, sadece göğüs ağrısı hissettiklerinde ISDN dilaltı tabletlerinden almalarına izin verildi.

Konvansiyonel ve Doppler ekokardiyografinin uygulanışı:

Ekokardiyografik çalışma sırasında, hastaların başları çeşitli derecelerde yükseltilerek ve çeşitli derecelerde sol dekübitüs pozisyonunda olmak üzere, General Electric PASS-C model cihaz ve 3.5 mHz'lik transdüser kullanılarak, Feigenbaum (22) tarafından tanımlanan şekilde uygulandı. LV duvar hareket bozukluğu saptanan hastalarda, LV diyastolik volümleri ve EF Tolerado ve arkadaşlarının önerdiği yöntemle (23), diğer hastalarda ise LV volümleri Teicholtz'un formülü (22) ile bulundu. EF yüzdeleri, 100 (diyastol sonu volüm - sistol sonu volüm) / diyastol sonu volüm, formülü (26) ile bulundu.

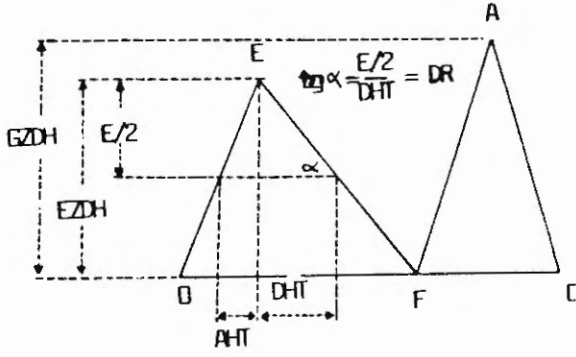
Doppler ekokardiyografik uygulama ise Hattle (24) tarafından bildirilen şekilde ve hastalar ekokardiyografik çalışma sırasında pozisyonunda olmak üzere ve General Electric PASS-D cihazı ve aynı transdüser kullanılarak, cihaz "pulsed" modunda iken yapıldı. Apikal 4 boşluk pozisyonunda ve örnek volüm mitral anulusun itibaren 1 cm LV içinde bulunacak şekilde ve apeks-mitral anulus eksenine paralel veya en fazla 20 derece sapma olacak şekilde, odyo-sinyalin en kuvvetli duyulduğu, mitral "inflow" spektral görüntüsünün en net olarak görüldüğü örnek volüm konumlarında ve 3-5 kardiyak siklus boyunca ve görüntü hızı 50 mm/sn iken kayıt alındı.

Doppler ekokardiyografik parametrelerin belirlenişi:

Şekil 1'de gösterilmiş olduğu gibi, DR, E/2 değerindeki EF eğimi (= \dot{Q} açısının tanjantı)ndan bulundu (25). Milisaniye (msn) cinsinden bulunan zaman aralıkları EKG'den bulunan R-R süresi (msn)'nin kare köküne bölünerek, kalp hızına göre düzeltildi. Çalışmada diğer bir parametre olarak da miyokardın oksijen gereksiniminin göstergesi olan "double product" (DP) (=kalp hızı X sistolik kan basıncı) değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında "paired" t ve "unpaired" t testi yöntemleri uygulanarak yapıldı.



Şekil 1. Şematik diyastolik mitral "inflow" spektral görüntü kayıt örneği.

GZDH: geç zirve doluş hızı, EZDH: erken zirve doluş hızı. AHT: akselerasyon yarı zamanı, DHT: deselerasyon yarı zamanı, DR: deselerasyon hızı, tg: tanjant.

BULGULAR

Kontrol grubu ile hasta grubunun yaş, kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve LV arka duvar kalınlığı yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, SKB yönünden, kontrol grubunun hasta grubundan yüksek olduğu bulundu.

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubunun bazı klinik öğeleri yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	Kontrol grubu (n=20)	Hasta grubu (n=20)	p değeri
Yaş (yıl)	47±17	57±19	> 0.05
Kalp hızı (vuru/dakika)	84±14	79±8	> 0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	151±12	128±13	< 0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	74±21	66±15	> 0.05
LVADK (cm)	1.0±0.1	1.06±0.08	> 0.05

Tablo 2. Kontrol grubu ile hasta grubunun sol ventrikül fonksiyonunu gösteren Doppler parametreleri yönünden istatistiksel karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	Kontrol grubu (n=20)	Hasta grubu (n=20)	p değeri
LV erken zirve doluş hızı (E) (cm/sn)	67.7±11.8	53.7±9.6	< 0.001
LV geç zirve doluş hızı (A) (cm/sn)	56.2±12	69.5±10.3	< 0.01
E/A oranı	1.25±0.34	0.76±0.12	< 0.001
Akselerasyon yarı zamanı *	1.24±0.27	1.59±0.25	< 0.001
Deselerasyon yarı zamanı *	2.35±0.70	3.53±0.66	< 0.001
Deselerasyon hızı (cm/sn ²)	557±244	281±75	< 0.001

* Süre ile ilgili parametreler kalp hızına göre düzeltilmiştir.

Kontrol grubu ile hasta grubunun "pulsed" Doppler LV diyastolik fonksiyon parametreleri olan E,A,E/A oranı, AHT ve DR yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Buna göre, tüm bu parametrelere göre, hasta grubunda LV diyastolik fonksiyonunun bozulmuş olduğu belirlendi.

Kaptopril ile plasebonun, hastaların istirahat sırasındaki KH, SKB, DKB ve DP'ına olan etkilerinin karşılaştırılmaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre, kaptopril KH'ni etkilemezken, SKB, DKB ve DP'da önemli düşüşe neden oldu.

Kaptopril ile plasebonun hastaların "pulsed" Doppler ekokardiyografik LV diyastolik fonksiyon parametrelerine olan etkilerinin karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre, kaptopril E,A,E/A oranı, DHT ve DR parametrelerine göre, hastaların LV fonksiyonunda belirgin iyileşme sağladı. AHT'e etkileri yönünden ise, kaptopril ile plasebo arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Tablo 3. Kaptopril ile plasebonun hastaların istirahat sırasındaki kalp hızına, sistolik kan basıncına, diyastolik kan basıncına ve "double product" (DP) üzerine etkilerinin karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	Plasebo	Kaptopril	p değeri
Kalp hızı (vuru/dak)	79±8	80±11	> 0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128±13	109±12	< 0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78±7	65±15	< 0.001
Double product (vuru/dak. x mmHg)	10011±1233	8709±1495	< 0.01

Tablo 4. Kaptopril ile plasebonun sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu gösteren Doppler parametreleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması (ortalama±standart sapma)

	Plasebo	Kaptopril	p değeri
LV erken zirve doluş hızı (E) (cm/sn)	53.7±9.6	60.9±14.1	< 0.05
LV geç zirve doluş hızı (A) (cm/sn)	69.5±10.3	64.2±10.1	< 0.05
E/A oranı	0.76±0.12	0.93±0.15	< 0.001
Akselerasyon yarı zamanı *	1.59±0.25	1.55±0.35	> 0.05
Deselerasyon yarı zamanı *	3.53±0.66	2.95±0.62	< 0.001
Deselerasyon hızı (cm/sn ²)	281±75	368±143	< 0.01

* Süre ile ilgili parametreler kalp hızına göre düzeltilmiştir.

TARTIŞMA

Miyokard infarktüsü geçirmemiş, LV hipertrofisi ve LV sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmayan koroner arter hastalarında sıklıkla görülebilen LV diyastolik fonksiyon bozukluğunun, kronik miyokard iskemisi sonucu oluşan miyokard hibernasyonu ile ilgili olduğu sanılmaktadır (21). İstirahat sırasında LV diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalarda ise egzersiz veya kalp pili ile oluşturulan takikardi yolu ile latent diyastolik fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkarılabileceği bildirilmiştir (26).

Bugün "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile LV diyastolik fonksiyonu kolaylıkla değerlendirilebilmekte ve bu şekilde bulunan diyastolik fonksiyon parametreleri ile hemodinamik, sineanjiyografik ve radyonüklid yöntemlerle bulunan parametreler arasında çok iyi korelasyon bulunmaktadır (25,26).

Çalışmamızda hastaların LV diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi amacıyla normal kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldı. LV diyastolik fonksiyonunu etkileyebilecek faktörler olan yaş, KH, SKB, DKB ve LV duvar kalınlığı

yönünden iki grup arasında fark bulunmadığını, buna karşılık, değerlendirdiğimiz tüm Doppler parametrelerine göre, KAH olan hastalarda istirahat sırasındaki LV diyastolik fonksiyonunun bozulmuş olduğunu belirledik. Bunun yanında, plasebo ile karşılaştırıldığında, kaptopril'in KAH olan hastalarda AHT dışındaki tüm parametrelere göre, LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyileşme sağladığını gözledik. Lin ve arkadaşları (25) hemodinamik LV diyastolik parametreleri ile Doppler parametrelerini karşılaştırarak, AHT'nin LV diyastolik fonksiyonunu göstermede fazla hassas olmadığını, buna karşılık, DHT ve DR'nin çok hassas parametreler olduğunu bildirmişlerdir. Buna rağmen, benzer çalışmalarda sıklıkla kullanılan parametre olması nedeniyle, biz çalışmamızda bu parametreyi de değerlendirmeye aldık. Bu duruma göre, çalışmamızda kaptopril'in hastaların LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyileşme sağladığı kanısına vardık.

Bazı benzer yayınlarda (27), vazodilatör ilaçların "preload" ve "afterload" u düşürerek ve refleks yoldan takikardi oluşturarak, LV doluş dinamiklerinde değişiklik oluşturacağı, bu nedenle elde edilen sonuçların LV diyastolik fonksiyonunu tam olarak

yansıtmayabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda kaptopril, "afterload" un göstergesi olarak aldığımız SKB'da ve miyokardın oksijen gereksiniminin dolaylı göstergesi olarak aldığımız DP'ta belirgin düşüğe neden oldu. Diğer yandan, kaptopril venodilatasyon yaparak, "preload"u da düşürebilmektedir (1). Çalışmamızda, hastaların "preload"u değerlendirilmedi. Bununla birlikte, "preload", diğer bir deyişle, LV doluş basıncının muhtemelen düşürülmüş olması, hastaların erken ve geç zirve doluş hızında bir miktar düşüş oluşturmalarına ve dolayısı ile hastaların erken zirve doluş hızındaki artışın göreceli olarak daha az, geç zirve hızındaki düşüşün de daha fazla görülmesine neden olmuş olabileceği varsayılabilir. Bu durumda bile, E/A oranının önemli ölçüde değişmemiş olması gerektiği ve sonuç olarak, "preload" daki değişikliklerin çalışmamızın bulgularını fazla etkilemediği kanısındayız.

Çalışmamızda kaptopril'in hastaların LV diyastolik fonksiyonunda sağlamış olduğu iyileşmede, kaptopril'in DP'ı, dolayısı ile miyokardın oksijen gereksinimini düşürmesinin önemli rolü olduğunu düşünüyoruz. Çünkü, miyokardın oksijen gereksinimi esas olarak, KH, kontraktilite ve LV duvar gerilimi tarafından belirlenmektedir. Duvar gerilimi de LV genişliği ve zirve intraventriküler sistolik basıncı ile doğru orantılıdır (28) ve pratikte miyokardın oksijen gereksinimi DP ile ifade edilmektedir (1).

Çalışmamızda, kaptopril diğer vazodilatörlerin aksine olarak KH'ni artırmadı. Bu durum daha önce kaptopril'in baroreseptör refleks aktivitesinde değişiklik yapması ile açıklanmıştır (29). Buna göre, kaptopril miyokardın oksijen gereksinimi belirleyen bu faktörleri etkileyerek miyokardın oksijen gereksinimini düşürmektedir. Çalışmamızda DP'ın düşmesi de, dolayısı ile bunu kanıtlamaktadır. Diğer yandan, kaptopril'in kalpteki olası lokal renin-anjiyotensin sistemini bloke ederek, direkt anjiyotensin-II ve dolaylı olarak, bradikinin ve prostasiklin üzerinden, koroner arter ve arteriyollerde dilatasyon yaparak, miyokardiyal kan akımını artırmış olabileceğini ve bunun da hastaların LV diyastolik fonksiyonlarında görülen bu iyileşmeye katkıda bulunmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışmamızın sonuçları, kaptopril'in KAH olan hastaların LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyi-

leşme sağladığını ve bu iyileşmenin, miyokardın oksijen gereksinmesinin azalmasına ve muhtemelen miyokardın kan akımındaki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kaplan NM: Systemic hypertension therapy. In: Heart Disease. Braunwald E, (ed) 3 rd ed. Saunders Co, Philadelphia, 1988. pp. 877-878
2. Smith TW, Braunwald E, Kelly RA: The management of heart failure. In: Heart Disease. Braunwald E, (ed) 3 rd ed. Saunders Co, 1988, pp.522-523
3. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA: Effects of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. N Eng J Med 319:80, 1988
4. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA: Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 63: 1167, 1989
5. Dougherty AH, Nacerelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA: Congestive heart failure with normal systolic function. Am J Cardiol 54:778, 1984
6. Soufer R, Wohlgeleter D, Vita NA et al: Intact left ventricular function in clinical congestive heart failure. Am J Cardiol 55:1032, 1985
7. Ertl G, Kloner RA, Alexander LW, Braunwald E: Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Circulation 65:40, 1982
8. Liang CS, Gavras H, Black J, Sherman LG, Hood W: Renin-angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Circulation 66:1249, 1982
9. Hock CE, Ribeiro LGT, Lefter AM: Preservation of ischemic myocardium by a new converting enzyme inhibitor, enalaprilic acid. Am Heart J 109:222, 1985
10. Przylenk K, Kloner RA: Acute effects of hydralazine and enalapril on contractile function of postischemic "stunned" myocardium. Am J Cardiol 60:934, 1987
11. Westling W, Mullane K: Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? Circulation 77 (suppl I):I-30, 1988
12. Dzau V, Re RN: Evidence for the existence of renin in the heart. Circulation 75 (suppl I):I-134, 1987
13. Egon B, Fitzpatric A, Julius S: The heart and the regulation of renin. Circulation 75 (suppl I):I-130, 1987
14. Dzau VJ: Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation 77 (suppl I):I- 4, 1988
15. Lindpaitner K, Jin M, Wilhem MJ, et al: Intracardiac generation and its physiologic role. Circulation 77 (suppl I):I-18, 1988
16. Kimura E, Haskimoto K, Fukukawa S,

- Haykawa H: Changes in bradikinin level in coronary sinus blood after the experimental occlusion of a coronary artery. *Am Heart J* 85: 635, 1973
17. Jonston CI, Clappson BH, Anderson WP, Jasujima M: Effect of angiotensin-converting inhibition on circulating and local kinin levels. *Am J Cardiol* 49: 1401, 1982
18. Swarts SL, Williams GH: Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostoglandins. *Am J Cardiol* 49: 1405, 1982
19. Lai C, Onnis E, Orani EP, Risi R, Soro A, Cherchi A: Antiischemic activity of ACE inhibitor enalapril in normotensive patient with stable effort angina (abstr). *J Am Cardiol* 9: 192 A, 1987
20. Ertl G: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and ischaemic haert disease. *Eur Heart J* 9:716, 1988
21. Kloner RA, Przylenk K, Patel B: Altered myocardial states. *Am J Med* 86 (suppl IA): 14, 1989
22. Feigenbaum H: Echocardiography, 4 th ed., Lea-Febiger Co, Philadelphia, 1986, pp 50-104
23. Tolerado FA, Quonises MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters W: Quantification of left ventricular volumes by two dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 67:579, 1983
24. Hattle L, Angelson B: *Ultrasound in Cardiology*. Lea-Febiger Co, 1985, pp 78-80
25. Lin SL, Tak T, Kawaniski DT, McKay CR, Rahimtoola SH, Chandraratna AN: Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 62: 882, 1988
26. Ileceto S, Amico A, Marangelli V, D'Ambrossio G, Rizzon P: Doppler echocardiographic evaluation of the effects of atrial pacing-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 11:953, 1988
27. Iskandrian AS, Heo J, Segal BJ, Askenase A: Left ventricular diastolic function: evaluation of radionuclide angiography. *Am Heart J* 115:924, 1988
28. Pepine CJ, Feldman RC: Dynamic coronary blood flow reduction: side consideration (editorial review). *Int J Cardiol* 3:3, 1983
29. Gregorini L, Rupoli R, Zanchetti A: Modification of arterial baroreflexes by captopril in hypertension. *Am J Cardiol* 49:1415, 1982