

Hipertansiyonlu Hastalarda İsosorbide Dinitrate'in Sol Ventrikül Diastolik Fonksiyonları ve Sol Atrial Sistolik Zaman İntervalleri Üzerindeki Etkilerinin Noninvaziv İncelenmesi

Uz. Dr. Ali DEMİR, Prof. Dr. Cemal LÜLECİ, Uz. Dr. Ahmet IŞIK,
Uz. Dr. Emir DÖNDER, Doç. Dr. Nadi ARSLAN, Dr. Hüseyin ÇELİKER
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Esansiyel hipertansiyonlu (HIG) 50 hasta ile kontrol grubunu (KG) oluşturan 25 kişide isosorbide dinitrate (ISDN) verilmeden önce ve verildikten 20 dakika sonra sol ventrikül diastolik fonksiyonları ve sol atrial sistolik zaman intervalleri (LASTI) Doppler eko ile incelendi. Erken ve geç diastolik doluşun ortalama ve pik akım hızları (VM ve VP), atrial pik akım hızının erken diastolik pik akım hızına oranı (A/E), atrial akım volümünün transmitral akım volümüne oranı (AFV/TFV), akselerasyon ve deselerasyon averajı (E-AA ve E-DA) ile LASTI olarak; atrial ejeksiyon zamanı (AET), atrial preejeksiyon zamanı (APET) ve düzeltilmiş atrial preejeksiyon zamanı (APETc) ölçüldü.

ISDN'in sol ventrikül ve sol atrium boyutlarında küçülmeye yol açarken, erken ve geç diastolik dönemdeki sol ventrikül doluşunu azalttığı ve bu etkinin HIG ile KG'nda farklı olduğu görüldü. ISDN verildikten sonra HIG'ta A/E oranı ve AFV/TFV oranı sabit kalmasına rağmen, KG'nda bu iki değer anlamlı şekilde artmıştır ($p<0.05$).

Neticede, ISDN'in preload'ı azalttığı, preload'daki azalışın ise erken ve geç diastolik döneme farklı şekilde yansıdığı görüldü. Bu nedenle Doppler eko ile diastolik fonksiyonlar incelenirken, preload'daki değişikliklerin dikkate alınması gerektiği kanaatine varıldı. ISDN verildikten sonra APETc ile APET/AET değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığından, bu iki parametrenin sol atrial fonksiyonların incelenmesinde güvenle kullanılabilceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Isosorbide dinitrate, diastolik fonksiyon, sol atrial sistolik zaman intervalleri

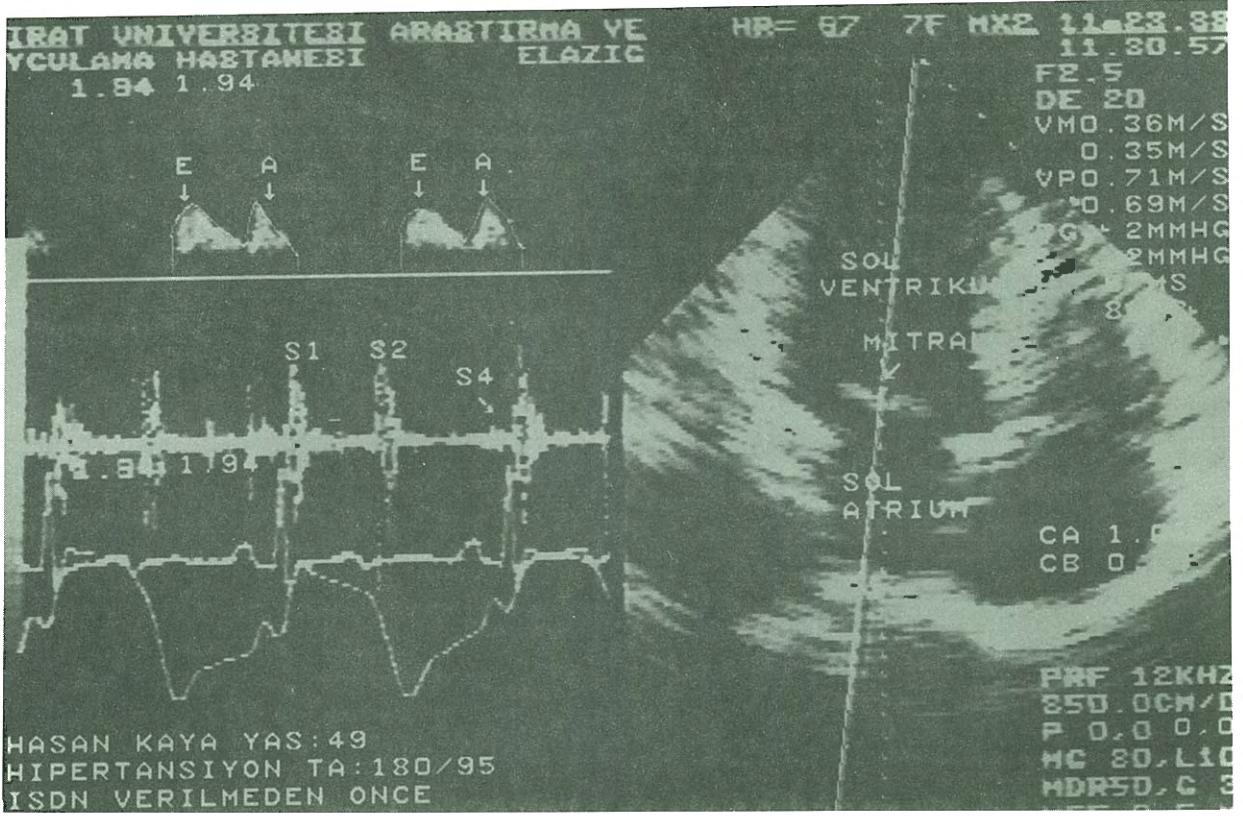
İsosorbide dinitrate (ISDN) düşük dozda venler üzerinde belirgin dilatasyon yapıcı etkiye sahiptir. Doz artırıldıkça venler üzerindeki etkide önemli bir değişiklik görülmemesine rağmen, arter ve arterioller üzerindeki dilatasyon yapıcı etki artar. Bu nedenle ISDN düşük dozda verildiğinde venodilatatör etki yaparak preload'ın azalmasına yol açarken, yüksek dozlarda arter ve arteriollerde daha fazla dilatasyon yapmakta ve afterload'ı azaltmaktadır (1-8).

İSDN, kalp yetmezliği ve arteriosklerotik kalp hastalıklarında sık olarak kullanılmakta, bu hastalıklar da sıklıkla hipertansiyonla birarada bulunmaktadır. Bu durumda preload ve afterload'da belirgin değişiklikler olmakta, kalp çeşitli yöntemlerle tetkik edilerek fonksiyonları hakkında çeşitli bilgiler edinilmektedir (1,3-5,9,10).

Bu bilgilerin ışığı altında biz, İSDN'in preload'ı azaltıcı etkisinin normal (KG) ve hipertansiyonlu kişilerde (HG) sol ventrikül diastolik fonksiyonları ve sol atrial sistolik zaman intervalleri üzerindeki etkileri inceledik. Bu ilacın sıklıkla kullanıldığı hastalarda ne gibi hemodinamik değişikliklerin meydana geldiğini ve bu ilacı kullanan hastalarda Doppler eko ile inceleme yaparken ne gibi değişikliklere dikkat edilmesi gerektiğini araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamıza Kasım 1988-Temmüz 1989 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine müracaat eden esansiyel hipertansiyonlu (HG) 50 hasta ile, kontrol grubunu (KG) oluşturan 25 kişi dahil edildi.



Şekil 1. Doppler yöntemi ile transmitral akım hızının ölçülmesi. Şekilde görüldüğü gibi mitral kapak hedef nokta seçilerek transducer'den yollanan ve algılanan çizgilerin mitral kapak üzerinde kesişmeleri sağlanır. Doppler dalgasının yönünün kan akımına paralel olmasına azami ölçüde dikkat edilerek ölçüm yapılır. Akım hızı ile ilgili parametrelerin hesabı cihaza bağlı bulunan bilgisayar tarafından yapılmaktadır. VM: Ortalama akım hızı, VP: Pik akım hızı, PG: Atrio-ventriküler maksimum basınç gradyenti. HT: Basınç yarılanma zamanı.

Hasta grubunun ortalama yaşı 57, kontrol grubunun ortalama yaşı ise 27 idi. 50 hastanın 27'si kadın, 23'ü erkek idi. 43 hasta daha önce hiçbir antihipertansif ilaç almamıştı. Yedi hasta ise daha önce en az bir antihipertansif ilaç almış, ancak son iki günde hiçbir antihipertansif ilaç kullanmamıştı. Hiçbir hastamızda valvuler kalp hastalığı ve akut miyokard infarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları mevcut değildi. Kontrol grubu ise yaş ortalaması 27 olan, sistemik hiçbir hastalık anamnezi vermeyen, tamamen sağlıklı olduğuna inandığımız ve fizik muayenede hiçbir patoloji tespit edemediğimiz tamamı erkek 25 kişiden oluşuyordu.

Çalışmamızda, M-mode ve Doppler ölçümleri için Toshiba SSH- 60 A ekokardiyograf cihazı kullanıldı. M-mode eko ve continuous Doppler için kullanılan transducer 2.25 MHz'lik idi.

Hasta ve kontrol grubundaki kişiler, çalışmaya alınmadan önce en az 30 dakika istirahate tabi tutuldu. Daha sonra, sırtüstü yatar pozisyonda iken her iki koldan tansiyon ölçüldü. Hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken, 30° sola doğru çevrilerek çalışmaya alındılar. Doppler'e ait EKG cihazının elektrodları sağ kol ve her iki bacağına takıldı. Yine Doppler'e ait olan fonokardiyogramın alıcı kısmı apeks üzerine yerleştirildi. Fono ve EKG görüntüleri ekokardiyogramda istenilen amplitüde ayarlandı.

Önce M-mode inceleme yapıldı. Parasternal uzun eksen kesiti alınarak, klasik M-mode ölçüm tekniği ile sol ventrikül duvar kalınlıkları ile sistolik ve diastolik çapları ve ayrıca sol atrium çapı ölçüldü. Daha sonra mitral annulusun cross-sectional çapı hesaplandı. Devamlı (continuous) Doppler'de ise mitral kapak hedef nokta olarak seçildi. Transducer'den yollanan ve algılanan çizgiler kapak üzerinde kesişecek ve Doppler dalgasının yönü kan akımına paralel olacak şekilde ayarlanarak mitral akım ölçüldü. Akım hızı ile ilgili parametrelerin hesabı, cihaza bağlı bulunan bilgisayar tarafından yapıldı. Bu arada hastaya bağlı bulunan EKG cihazı aracılığı ile ekokardiyogram'dan nabız sayısı tesbit edildi (Şekil 1).

Doppler eko ile ilgili olarak; erken diyastolik akım (E dalgası) ve geç diyastolik (atriyal) akım (A dalgası) ile ilgili parametreler ölçüldü. Bu parametreler; ortalama akım hızı (VM), maksimal akım hızı (VP), atrial pik akım hızının erken diyastolik pik akım hızına oranı (A/E oranı) ve atrial akım volümünün trans-mitral akım volümüne oranı (AFV/TFV) idi. Mitral annulus çapı/2=r, ortalama transmitral akım hızı=VM, Pi sayısı=3.14 olmak üzere sol ventrikül diastolik doluş volümünü $3.14 \times VM \times r^2$ formülüne göre hesapladık. Nabız sayısı ile sol ventrikül diastolik doluş volümü çarpılarak debi hesaplandı. Ayrıca A ve E dalgalarının akselerasyon ve deselerasyon süreleri ile akselerasyon ve deselerasyon averajları da hesaplandı.

Atrial sistolik zaman intervalleri olarak; atrial ekeksiyon zamanı (AET:A dalgasının başlangıç noktasından bitiş noktasına kadar geçen süre), atrial preeksiyon zamanı (APET: EKG'deki P dalgasının başlangıç noktasından A dalgasının başlangıç noktasına kadar geçen süre) ve düzeltilmiş atrial preeksiyon zamanı (APETc: atrial preeksiyon zamanının P dalgasının süresine bölünmesi ile elde edilen değeri $\times 100$) ölçüldü.

Bütün bu ölçümler yapıldıktan sonra HG ve KG'ndaki vakalara 5 mgr İSDN sublingual verilerek 20 dakika sonra aynı ölçümleri tekrarladık ve elde ettiğimiz sonuçları ± 1 standart hata ile tespit ettik. Sonuçları eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırdık.

BULGULAR

Çalışmamızda HG ve KG'nda İSDN'dan önce ve sonra elde ettiğimiz değerler ile, bu değerler arasında eşleştirilmiş t-testi ile elde ettiğimiz farklar Tablo 1'de gösterilmiştir. İSDN verildikten 20 dk. sonra HG'nda

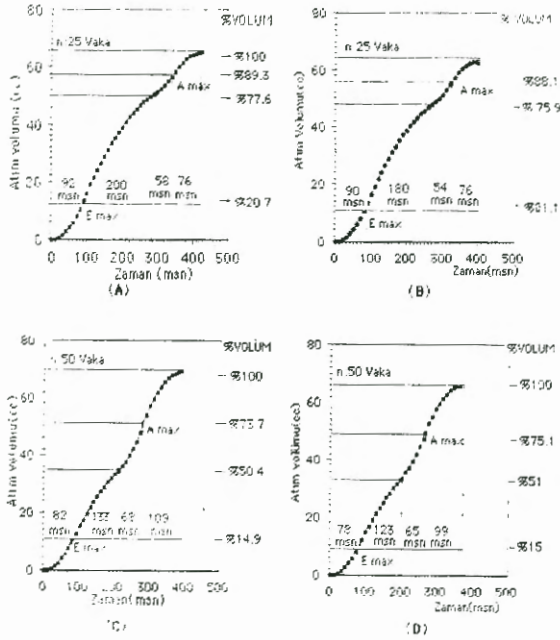
ve KG'nda ölçülen kan basınçları değerlerinde belirgin azalma (her iki grup için de $p < 0.0005$), kalp atım sayısında ise belirgin artış ($p < 0.0005$) görüldü. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK) ile interventriküler septum kalınlığında (İVSK) ise İSDN verildikten sonra her iki grupta da herhangi bir değişiklik olmadı. Sol ventrikül sistolik (SÇ) ve diastolik çapı (DÇ) ile sol atrium çapı ise belirgin şekilde küçüldü (HG'nda; SÇ için $p < 0.005$, DÇ için $p < 0.005$, SA için $p < 0.0005$, KG'nda ise her üç değer için $p < 0.01$).

HG ve KG'nda İSDN verildikten 20 dk. sonra erken ve geç diastolik akım miktarında belirgin azalma olduğu görüldü. Bunun sonucu olarak her iki grupta erken ve geç diastolik ortalama ve pik akım hızlarında, akselerasyon ve deselerasyon averajlarında belirgin değişiklikler gözlemlendi. HG'nda İSDN verildikten sonra erken diastolik pik akım hızında %

Tablo 1. Çalışmamızda hipertansif hasta ve kontrol grubunda isosorbide dinitrate (İSDN) verilmeden önce (İÖ) ve İSDN verildikten 20 dak. (İS) sonra tespit ettiğimiz değerler ile istatistiksel anlam farkları

	Hipertansif Grup (HG)			Kontrol Grubu (KG)		
	İÖ	İS	t testi	İÖ	İS	t testi
TA (mmHg=sistolik)	190 \pm 9	158 \pm 8	$p < 0.0005$	124 \pm 3	113 \pm 3	$p < 0.0005$
TA (mmHg=diastolik)	104 \pm 7	92 \pm 6	$p < 0.0005$	76 \pm 1	69 \pm 2	$p < 0.0005$
Nabız (Ritm/dk)	78 \pm 3	83 \pm 3	$p < 0.0005$	71 \pm 2	75 \pm 2	$p < 0.0005$
İVSK (mm)	14.5 \pm 0.6	14.4 \pm 0.5	NS	8.6 \pm 0.2	8.8 \pm 0.2	NS
SVADK (mm)	13.7 \pm 0.4	13.7 \pm 0.4	NS	8.6 \pm 0.2	8.8 \pm 0.2	NS
Sistolik çap (mm)	34 \pm 09	33.6 \pm 0.9	$p < 0.01$	33.2 \pm 09	32.7 \pm 0.9	$p < 0.01$
Diastolik (çap)	43.6 \pm 1.5	43.1 \pm 1.4	$p < 0.025$	43.4 \pm 1.1	42.9 \pm 1.0	$p < 0.01$
Sol atrium (mm)	27.2 \pm 09	25.6 \pm 0.8	$p < 0.0005$	22.7 \pm 0.7	22.1 \pm 0.8	$p < 0.01$
E-VM (m/sn)	0.12 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	$p < 0.0005$	0.16 \pm 0.01	0.14 \pm 0.1	$p < 0.0005$
A-VM (m/sn)	0.13 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	$p < 0.0005$	0.061 \pm 0.01	0.057 \pm 0.01	$p < 0.025$
AFV/IFV (%)	50 \pm 3	49 \pm 3	NS	22 \pm 2	24 \pm 2	$p < 0.05$
E (m/sn)	0.66 \pm 0.04	0.57 \pm 0.03	$p < 0.0005$	0.78 \pm 0.02	0.71 \pm 0.02	$p < 0.0005$
A (m/sn)	0.87 \pm 0.04	0.76 \pm 0.03	$p < 0.0005$	0.49 \pm 0.01	0.47 \pm 0.01	$p < 0.005$
A/E	1.36 \pm 0.09	1.35 \pm 0.09	NS	0.63 \pm 0.10	0.68 \pm 0.2	$p < 0.05$
E-AA (m/sn ²)	8.0 \pm 0.5	6.5 \pm 0.4	$p < 0.005$	8.8 \pm 0.3	8.2 \pm 0.2	$p < 0.01$
E-DA (m/sn ²)	2.8 \pm 0.3	2.2 \pm 0.2	$p < 0.01$	3.2 \pm 0.3	3.0 \pm 0.2	$p < 0.02$
A-AA (m/sn ²)	8.3 \pm 0.4	7.1 \pm 0.3	$p < 0.005$	4.9 \pm 0.4	4.7 \pm 0.3	$p < 0.05$
A-DA (m/sn ²)	8.1 \pm 0.4	7.8 \pm 0.3	$p < 0.05$	6.4 \pm 0.3	6.2 \pm 0.2	$p < 0.05$
AET (msn)	177 \pm 9	164 \pm 9	$p < 0.0005$	134 \pm 3	130 \pm 3	$p < 0.005$
APET (msn)	82 \pm 3	80 \pm 3	$p < 0.005$	83 \pm 1	78.1	$p < 0.005$
APETc	81 \pm 3	80 \pm 3	NS	88 \pm 1	88 \pm 1	NS
APET/AET	0.53 \pm 0.02	0.54 \pm 0.02	NS	0.63 \pm 0.02	0.62 \pm 0.02	NS
APETc/AET (msn-1)	0.40 \pm 0.02	0.43 \pm 0.02	$p < 0.005$	0.67 \pm 0.02	0.69 \pm 0.02	$p < 0.01$

Kısaltmalar: TA: Tansiyon arteriyel, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, SVADK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, E-VM: Erken diastolik doluşun ortalama akım hızı, E: Erken diastolik pik akım hızı, A-VM: Ortalama atrial akım hızı, A: Atrial pik akım hızı, A/E: Atrial pik akım hızının erken diastolik pik akım hızına oranı, (AFV/IFV): Atrial akım volümünün transmüral akım volümüne oranı, E-AA: Erken diastolik dönemdeki akselerasyon averajı, E-DA: Erken diastolik dönemdeki deselerasyon averajı, A-AA: Atrial akım dönemindeki akselerasyon averajı, A-DA: Atrial akım dönemindeki deselerasyon averajı, AET: Atrial ekeksiyon zamanı, APET: Atrial preeksiyon zamanı, APETc: Düzeltilmiş atrial preeksiyon zamanı, NS: Anlamli değil.



Şekil 2. Kontrol grubunda ve hipertansif hasta grubunda isosorbide dinitrate (İSDN) verilmeden önce ve İSDN verildikten 20 dk. sonra atım volümünün zamana bağlı olarak değişimi görülmektedir. Kontrol grubunda, İSDN verilmeden önce (A) erken diastolik dönemde tüm diastol boyunca ventriküle dolan kanın % 77.6'sı sol ventriküle dolmakta iken, İSDN verildikten 20 dk. sonra (B) bu oran azalarak % 75.9 bulunmuştur ($p < 0.05$). Hipertansif grupta ise İSDN verilmeden önce (C) ve İSDN verildikten sonra (D) bu oranda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Her iki grupta da İSDN verildikten sonra atrial ejeksiyon zamanının kısaldığı görülmektedir

13.6, geç diastolik pik akım hızında ise % 12.7 azalma oldu ve bunun sonucu olarak A/E oranı değişmedi. KG'nda ise İSDN verildikten sonra erken diastolik pik akım hızında % 9.5, geç diastolik pik akım hızında ise % 2.7 azalma oldu ve bunun sonucu olarak A/E oranının arttığı görüldü ($p < 0.05$).

Yine aynı sebepten dolayı İSDN verildikten sonra AFV/TFV oranı HT grupta önemli bir değişikliğe uğramamış, KG'nda ise anlamlı ölçüde ($p < 0.05$) yükselmiştir. HG ve KG'nda İSDN vermeden önce ve İSDN verdikten 20 dakika sonra erken ve geç diastolik akım oranında meydana gelen değişiklikler Şekil 2'de transmitral akım volümünün zamana bağlı olarak değişimi şeklinde şematize edilmiştir.

İSDN verildikten sonra sol atrial sistolik zaman intervallerinde de farklı değişiklikler p değerleri olduğu dikkati çekti. Gerek HG'nda gerekse KG'nda AET, APET ve APETc/AET değerlerinde anlamlı değişiklikler oldu. APETc ile APET/AET değerlerinde ise

anlamlı bir değişiklik olmadığı, bu iki parametrenin preload'daki ve kalp atım sayısındaki değişikliklerden etkilenmediği görüldü.

TARTIŞMA

İsosorbide dinitrate (İSDN), düşük dozda verildiğinde venler üzerinde belirgin dilatasyon yapmakta, kanın venöz sistemde toplanarak sağ kalbe gelen kan volümünün azalmasına neden olmaktadır. Preload'daki azalma afterload'ı da etkilemekte, sol kalbe gelen kan hacminin azalışı afterload'ın da azalmasına neden olmaktadır (1,3-7,11). Biz de yaptığımız bu çalışmada İSDN'in 5 mgr gibi düşük dozda verildiğinde preload'da belirgin şekilde azalmaya neden olduğunu tesbit ettik.

Düşük dozda İSDN verildiğinde, venler üzerindeki belirgin dilatasyonun yanısıra arteriyel sahada çok az dilatasyon meydana gelmekte ve bu durum afterload'ı da belirli bir ölçüde etkilemektedir (1-5,7,8,12,13). Arterlerde dilatasyon olduğunda atım volümünün belirgin şekilde artmasına rağmen, venodilatasyon ile birlikte gelişen arter dilatasyonlarında atım volümündeki değişiklikler arter ve venlerdeki dilatasyon oranına göre değişir. Düşük dozda verilen İSDN özellikle venodilatasyon yapıp, arterlerde hafif dilatasyona sebep olduğundan preload'da azalmaya yol açar (1-5,7,13).

Bizim çalışmamızda da gerek normal gerekse hipertansif vakalarda preload'da belirgin azalma olduğunu gördük. Her iki grupta da sol ventrikül sistolik ve diastolik çapı ile sol atrium çapının ve ayrıca erken ve geç diastolik doluş oranının azaldığını tesbit ettik. Ancak iki grup arasında verilen ilacın erken ve geç diastolik etkisi açısından anlamlı fark vardı. KG'nda İSDN özellikle erken diastolik dönemde azalmaya yol açarken, HG'da erken ve geç diastolik dönemdeki bu etki hemen hemen eşit düzeyde idi. HG'nda AFV/TFV ve A/E oranı İSDN verildikten sonra hemen hemen eşit düzeyde kalırken, KG'nda erken diastolik akım volümünün atrial akım volümüne oranla çok daha belirgin şekilde azalması sonucu bu iki oranda düşüş görüldü. Biz bu durumu KG'nda İSDN'in preload'ı azaltıcı etkisinin afterload'ı azaltıcı etkisinden daha fazla olmasına karşın, HG'da bu iki etkinin hemen hemen eşit olmasına bağladık. Nitekim Smith ve ark. (4) yaptıkları bir çalışmada afterload'ın arttığı

durumlarda İSDN'in hemodinamik etkilerinin belirgin şekilde farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Chatterjee ve ark. (10) da yaptıkları bir çalışma sonucunda İSDN verilen hastalarda A/E oranı da dahil olmak üzere kalp fonksiyonlarıyla ilgili pek çok parametrenin etkilenebileceğini tayin etmişlerdir. Ancak bu araştırmacılar İSDN'i yüksek dozda verdiklerinden arterler üzerindeki dilatasyon ön planda olmuş, afterload'ın azalması sonucu E-VP artmış ve bunun sonucu olarak A/E oranı azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise İSDN düşük dozda verildiğinden venodilatator etki ön planda olmuş ve preload azalarak A/E oranı artmıştır. Sol ventrikül diastolik doluş volümündeki azalmaya rağmen gelişen refleks taşikardi nedeniyle kalp debisinde anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. Nitekim yapılan çalışmalarda da İSDN verilen hastalarda gelişen refleks taşikardinin kalp debisindeki azalmayı kompanse edebileceği gösterilmiştir (1,2,5).

İSDN verilen hastalarda gelişen refleks taşikardi nedeniyle atrial preeksiyon zamanı (APET) ve atrial ejskiyon zamanı (AET) kısalır. Taşikardiye bağlı olarak ortaya çıkan bu değerlerdeki azalma ile, kalp atım sayısındaki artış arasında korelasyon olduğu görülmüştür (14). APET ve AET değerleri taşikardiden eşit oranda etkilendiklerinden, APET/AET oranının taşikardiden etkilenmemesi beklenir. Ayrıca, APET değerini EKG'deki P dalgasının süresine bölerek elde ettiğimiz APETc değerinin de aynı sebepten dolayı taşikardiden etkilenmemesi beklenir (15). Nitekim biz de yaptığımız bu çalışma sonucunda İSDN verdikten 20 dk. sonra AET ve APET değerlerinin kısalacağını, ancak APETc ve APET/AET değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Bu durum preload ve kalp atım sayısındaki değişikliklerden etkilenmeyen bu iki parametrenin sol ventrikül ve sol atrial fonksiyonların incelenmesinde daha güvenilir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Sonuçta, preload'daki değişikliklerin A/E oranı da dahil olmak üzere sol ventrikül diastolik fonksiyonlarıyla ilgili pek çok parametreyi etkileyebileceği, bu nedenle sol ventrikül diastolik fonksiyonları incelenirken preload'daki değişikliklerin dikkate alınması gerektiği kanaatine varıldı. Ayrıca afterload ve preload'daki değişiklikler refleks taşikardiye yol açarak AET ve APET değerlerini etkilediği halde APETc ve

APET/AET değerlerini etkilemediğinden bu iki parametrenin sol ventrikül ve sol atrial fonksiyonlarının incelenmesinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Abrams J: Nitrates. Med Clin Amer 72:1, 1988
2. Abrams J, Koshukoshy K: Hemodynamic effect of sublingual nitroglycerin and nitroglycerin ointment: reduction in left ventricular volume. Chest 70:3, 1976
3. Daniel T, Wilbert S: Hemodynamics and anti-anginal effects of high dose oral isosorbide dinitrate after chronic use. Circulation 56:2, 1977
4. Smith ER, Smiseth OA, Kingma I, Dante M, Israel B, Jahn V: Mechanism of action of nitrates: role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. Am J Med 76:14, 1984
5. Kaplan NM: Assessment of individual risk: Braunwald E, (Ed): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders Company. Philadelphia. p 824, 1988
6. Impof PR, Ott B, Frankhauser P, Chu LC, Hodler J: Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds. Eur J Clin Pharmacol 18:455, 1980
7. Abrams J: Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. Am Heart J 110:216, 1985
8. Simon AC, Levensen JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP, Safar NE: Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. Br J Clin Pharmacol 14:241, 1982
9. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Denise GM, Labovitz AJ: Influence of alteration in preload the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. Circulation 79:1226, 1989
10. Chatterjee S, Tak T, Choudhary R, Widerhorn J, Rahimtoola SH: Effect of changes in pre-load and after-load on Doppler ultrasound indices of left ventricular diastolic filling. Dubrovnik, May 29-June 2, 1988. p 151
11. Fung HL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of organic nitrates. Am J Cardiol 60:4H, 1987
12. Smulyan H, Mookherjee S, Warner RA: The effect of nitroglycerin on forearm arterial distensibility. Circulation 73:1264, 1986
13. Ritchie JL, Sorenson SG, Kennedy JW, Hamilton GW: Radio-nuclide angiography; Noninvasive assessment of hemodynamic changes after administration of nitroglycerin. Am J Cardiol 43:278, 1979
14. Tavel ME: Clinical Phonocardiography and External Pulse Recording. Normal pulses and their relationship to heart sound. Second Ed. 1976. p 43
15. Abe H, Yokouchi M, Deguchi F, et al: Measurement of left atrial systolic time intervals in hypertensive patients using Doppler echocardiography: Relation to fourth heart sound and left ventricular wall thickness. J Am Coll Cardiol 11:800, 1988