

Konjestif Kalp Yetersizliğinde Perindopril'in Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Egzersiz Kapasitesi Üzerindeki Etkisi

Dr. Ender ÖRNEK, Dr. Enes KOÇAK, Dr. Arif DEMİRÇALI,
Dr. Olcay SAĞKAN, Dr. İrem BERNAY, Dr. Osman YEŞİLDAĞ,
Dr. Kenan DURNA, Dr. Kazım KORKMAZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji, Nükleer Tıp ABD SAMSUN

- ✓ Konjestif kalp yetersizliğinde bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan perindopril'in klinik semptomlar, egzersiz performansı, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı. Konjestif kalp yetersizliği bulunan 19'u NYHA II,2'si NYHAIII sınıfındaki toplam 21 hastanın sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi ile, egzersiz kapasitesi ise Naughton protokolü kullanılarak yapılan treadmill egzersiz testi ile araştırıldı. Perindopril günde 2-4 mg oral 3 ay boyunca digoksin ve diüretik tedavilerine ek olarak verildi. Tedavi sonrasında ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon parametrelerinde düzelme sağlanmamasına rağmen, egzersiz performansında %19.45, kalp yetersizliği skorunda %26'lık bir artış sağlandı. Sonuç olarak bir ACE inhibitörü olan perindopril'in hafif ve orta daraceli konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz performansını artırması açısından etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Perindopril, konjestif kalp yetersizliği, egzersiz performansı.

- ✓ This study was aimed to investigate the effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor-Perindopril-on clinical symptoms, exercise performance and systolic and diastolic left ventricular functions in patient with congestive heart failure. By using echocardiography and radionuclid ventriculography left ventricular functions and by using treadmill exercise test with Naughton protocole exercise capacity were investigated in 21 patients; 19 of them NYHA class II and 2 others NYHA class III with congestive heart failure. In addition to digoxin and diuretic perindopril 2-4 mg once a day was given orally for three months. At the end of therapy although the systolic and diastolic left ventricular-functions did not improved, exercise performance increased by 19.45% and heart failure score increased by 26%. In conclusion it was suggested that Perindopril -a new angiotensin converting enzyme inhibitor- by increasing exercise performance is a safe and efficient drug in the patients with mild to moderate congestive heart failure.

Key words: Perindopril, congestive heart failure, exercise performance.

Konjestif kalp yetersizliğinde kardiyak debi ve doku perfüzyonundaki azalma sonucu uyarılan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sistemik vasküler direnci artırarak ardyükün, aldosteron salınımıyla da önyükün artışına neden olur.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri anjiyotensin II oluşumunu önleyerek kalp yetersizliğindeki kısır döngüyü

kırarlar. Bu şekilde sağladıkları hemodinamik ve nörohormonal yararlarının yanında dolaşan katekolamin ve vasopressin düzeylerini azaltır, bradikinin ve prostoglandin düzeylerini artırır. Plazmadaki anjiyotensin dönüştürücü enziminden başka dokudaki dönüştürücü enzim sistemine de etkileri önemli bir rol oynayabilir.

Birçok klinik çalışma ACE inhibitör-

lerinin orta ve ileri derecede konjestif kalp yetersizliğindeki klinik etkinliğini ve mortaliteyi azalttığını ortaya koymuştur. Hafif konjestif kalp yetersizliğindeki yararlılığını ortaya koyan sınırlı sayıda çalışma vardır⁽¹⁾. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların ACE inhibitörleri ile tedavisinde karşılaşılan önemli sorunlardan birisi ilk doz hipotansiyon sorunudur.

Bu çalışmada diğer ACE inhibitörlerine göre anlamlı olarak daha az ilk doz hipotansiyon oluşturduğu öne sürülen yeni uzun etkili non sülfidril bir ACE inhibitörü olan perindopril'in çoğunluğu hafif derecede konjestif kalp yetersizliği olan hastalar üzerindeki egzersiz performansı ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmaya 3'ü kadın, 18'i erkek toplam 21 hasta alındı. Yaşları 36 ve 68 arasında olup, ortalama 52.3 ± 4.2 idi. Hastaların fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıflandırmasına göre 19'unda sınıf II, 2'side sınıf III idi. Kalp yetersizliği etiolojisinin 16'sında iskemi, birinde gebelik, birinde diabetes mellitus, birinde hipertansiyon ve 2'sinde idiyoptik olduğu belirlendi. En az üç ay süreli kronik kalp yetersizliği bulunan ve araştırma öncesi en az bir ay stabil kalmış olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma dışı bırakma kriterleri olarak kalp yetersizliğinin son üç ay içinde ortaya çıkması, son bir ay içinde stabil kalmaması, hipertrofik kardiyomyopati ve önemli kapak hastalığı bulunması, sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması, önemli bir başka hastalığı olması alındı. Kalp yetersizliğinin değerlendirilmesinde klinik bulgu ve semptomlar temelinde geliştirilmiş olan bir skora sistemine her hastanın tedavi öncesi ve sonrası skoru

aşağıdaki şekilde belirlendi.

- I. Efor Dispne: Yok=0, Major efor= 1, Minor efor= 2, Devamlı= 3
- II. İstirahatte dispne: Yok=0, Var= 1
- III. Gece gelen dispne ya da gece öksürüğü: Yok= 0, Haftada birden az= 1, Haftada bir ya da iki=2, Haftada ikiden fazla= 3
- IV. Günlük aktivite: Normal= 0, Azalmış= 1
- V. Galo ritmi: Yok=0, Var= 1
- VI. Akciğerde raller: Yok= 0, Bazalde= 1, Difüz=2
- VII. Karaciğer duyarlılığı: Yok=0, Var= 1
- VIII. Hepatojuguler reflü: Yok=0, Var 1
- IX. Perifer ödemi: Yok= 0, Bileklerde= 1, Bilekleri aşan= 2, Dizleri aşan= 3

Hastalara iki hafta digoksin ve diüretik dışında başka bir ilaç verilmedi. İki hafta sonra günde 2 mg tek doz perindopril başlandı. Onbeş günlük aktif tedaviden sonra semptomatik hipotansiyonu olmayan (sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg), kreatinin seviyesi ≤ 2 mg/dl altında olan bütün hastalarda günde tek doz 4 mg perindopril'e geçildi.

Tedavide üç ay boyunca perindopril ile verilen digoksin ve diüretik dozajı değiştirilmedi. Tedavi öncesi ve sonraki rutin fizik muayene, kan basıncı (civalı sfigmomanometre ile ayakta ve oturur pozisyondaki üç ölçümün ortalaması) nabız ölçümleri, biokimyasal (Na, K, Cl, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, glukoz) ve hematolojik değerler (Hb, Htc, lökosit), EKG ve telekardiyografi kontrol edildi. Ayrıca Naughton protokolü ile treadmill egzersiz testinde total egzersiz süresi, M-mode eko-kardiografik tetkik ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları (SolVDSC,

SoIVSSÇ), ejeksiyon fraksiyonu (EF), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SoIVADK), sistol sonu volüm (ESV), diyastol sonu volüm (EDV) ve atım vokümü (AV) değerlendirildi. Teknisyum sintigrafisinde ejeksiyon fraksiyonları, pik doluş hızı (PDH), pik doluş zamanı (PDZ), pik boşalma hızı (PBH), pik boşalma zamanı (PBZ) değerlendirildi. Parametrelerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testleri kullanıldı. sonuçlar ortalama değer \pm standart sapma olarak belirlendi, p değeri <0.05 olan veriler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Tedavinin ikinci haftası ve dördüncü haftasında hastalar kan basıncı, nabız, kilo, fizik muayene ve ilacın yan etkileri açısından değerlendirildiler.

BULGULAR

Hastalarda tedavi öncesi ortalama kan basıncı 117.1/75.4 mmHg, nabız 72.14/dak. iken tedavi sonrası kan basıncı 115.1/74.3 mmHg, nabız 74.6/dak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Tedavi ile 21 hastanın 18'inde fonksiyonel kapasite açısından iyileşme gözlenmedi. İki hasta klas 3 iken klas 2 durumuna, bir

hasta klas 2 iken klas 1 durumuna geçti. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler, EKG ve telekardiyografi incelemelerinde farklılık saptanmadı. Treadmill egzersiz testi ile ölçülen total egzersiz süresi tedavi öncesi 437.33 ± 39.41 saniye iken tedavi sonrası 522.76 ± 48 saniye bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ve egzersiz süresinde %19'luk artış saptandı. Kalp yetersizliği skorunda %26'lık bir iyileşme meydana geldi (Tablo 1). İncelenen ekokardiyografik parametrelerde ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, diyastol-sonu volüm, sistol-sonu volüm ve atım hacminde tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında değişiklik saptanmadı (Tablo 2). Radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 3). Ekokardiyografi ve MUGA ile ölçülen EF değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık yoktu.

Perindopril ile 3 aylık tedavi boyunca yan etki olarak 2 hastada (%9.8) impotans, 1 hastada (4.7) öksürük gözlendi. Yan etkiler geçici olup tedavinin kesilmesini gerek-

Tablo-I: Hasta popülasyonunu klinik verileride tedavi ile olan değişiklikler (Ortalama değerler).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kan basıncı (mmHg)	117.1/75.4	115.1/74.6	AD
Nabız (atım/dk)	72.1	74.7	AD
Kalp yetersizliği skoru	3.66	2.71*	p=0.01
Serum kreatinin (mg/dl)	1.13	1.24	AD
Serum potasyum (mg/dl)	4.34	4.47	AD
Maksimum egzersiz süresi (s)	437.33	522.76*	p=0.001

AD= Anlamlı değil (p>0.05)

Tablo-2: Perindopril'in ekokardiyografi parametreleri üzerine etkisi. (ortalama değerler.)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SolDSC (mm)	60.7±61	61±2.7	AD
SolVSS (mm)	51.09±1.80	52.76±1.8	AD
İVSK (mm)	11.4±0.0.46	10.34±0.47	
SolV.ADK (mm)	10.37±0.35	9.92±0.27	AD
EDV (ml)	210±20	221.5±18	AD
ESV (ml)	129.97±11.2	152.2±15.7	AD
AV (ml)	66.42±491	75.57±985	AD
EF (%)	35.14±1.54	36.5±1.8	AD

AD: Anlamlı değil ($p>0.05$), SolVDSC: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SolVSSC: Sol ventrikül sistol sonu çapı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, EDV: End-diyastolik volüm, ESV: End-sistolik volüm, AV: Atım volümü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo-3: Perindoil'in radyonüklid ventrikülografideki sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri üzerine etkisi (Ortalama değerler).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
EF (%)	31.57±2.21	32.45±2.64	AD
PDH	1.44±0.16	1.84±0.18	AD
PDZ (s)	0.33±0.071	0.48±0.18	AD
PBH	1.707±0.071	1.77±0.13	AD
PBZ(s)	0.708±0.47	0.726±0.50	AD

AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PDH: Pik doluş zamanı, PDZ: Pik doluş zamanı,

PBH: Pit boşalma hızı, PBZ: Pit boşalma zamanı.

tirecek düzeyde değildi. İlk doz hipotansiyonu düşündüren bir yakınma ile karşılaşmadı.

TARTIŞMA

Perindopril potent ve uzun etkili bir ACE inhibitör ön-ilacıdır. Deesterlenmiş

metaboliti perindoprilat aracılığı ile etki eder^(2,3). Orta ve ağır hipertansiyonlu hastalarda bu ilacın olumlu bir klinik etkinliğe ve güvenilirliğe sahip olduğu ortaya konulmuştur⁽⁴⁾. Preliminer çalışmalarda konjestif kalp yetersizliğinde perindoprilin yararlı etkileri olduğunu düşündüren sonuçlar

yayınlanmıştır^(5,6). Perindoprile bağlı kalp fonksiyonlarındaki iyileşmenin, kalp hızı değişimsiz ortalam arteriyel basınçtaki azalma, kardiyak doluş basınçlarındaki ve sistemik vasküler dirençteki azalmanın sonucu olduğu belirlenmiştir. Böylelikle kalp fonksiyonlarındaki iyileşme kombine venöz ve arteriyoller dilatasyonun bir sonucu olarak görülmektedir^(5,6). Ayrıca perindoprilin hipertansif arterlerin yapısal değişikliklerini normale döndürmekle kalmayıp, bozulmuş myokard yapısını da direkt olarak etkilediği konusunda deneysel ve klinik kanıtlar da vardır. Fare myokard infarktüsünün konjestif kalp yetersizliği modeli olarak kullanıldığı bir çalışmada perindoprilin subendokardiyal kollojen fazlasını ve bozulmuş miyozin izoenzim profilini normale döndürdüğü belirlenmiştir^(7,8).

Çalışmamızda dijital ve diüretik kullanmakta olan, çoğunluğunda hafif derecede kalp yetersizliği bulunan hastalara, ek olarak günde tek doz (2-4 mg) üç ay süreyle verilen Perindopril ile kan basıncı, nabız, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlanmamasına rağmen hastaların efor kapasitesinde %19'luk, kalp yetersizliği skorunda %26'lık bir artış sağlanmış ve perindopril hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Çalışma boyunca hipotansiyon, serum üre, kreatinin ve K⁺ artışı nedeni ile çalışma dışı bırakılan hasta olmamıştır.

Konjestif kalp yetersizliğinde günde 2 mg perindopril ile tedaviye başlandığında potansiyel bir tehlike olan ilk doz hipotansiyonun referans ACE inhibitörlerine göre daha az olduğu iddia edilmiştir. Bu tedaviye güvenle başlamada göz önünde tutulması gereken bir özelliktir⁽⁹⁾.

Kronik konjestif kalp yetersizliği olan hastaların tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve uzun süreli izlemlerinde ilacın

fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılabilen pek çok yöntem olmakla birlikte tedavi sonucunun değerlendirilmesi için basit ve en rasyonel gösterge egzersiz kapasitesidir^(10,11). Çeşitli yöntemlerle araştırılan sol ventrikül fonksiyon parametreleri ile egzersiz kapasitesi arasında ancak zayıf korelasyonlar gösterilebilmiştir⁽¹²⁻¹⁵⁾. Çalışmamızda da ekokardiyografi ve radyonüklid yöntemlerle ölçülen sol ventrikül fonksiyon parametrelerinde iyileşme sağlanmamış olmasına rağmen egzersiz kapasitesindeki düzelme literatürle uyumludur. Fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde en sık kullanılan protokol Bruce protokolü olmasına rağmen⁽¹⁰⁾, egzersiz kapasitesini değerlendirme açısından treadmill'in hızını değiştirmeksizin sadece 2 dk. aralarla eğimi artırılarak egzersiz yüklemesinin yapıldığı Naughton protokolü ile egzersiz miktar ve süresinin daha net bir şekilde ortaya konması sağlanmıştır.

ACE inhibitörlerinin kalp yetersizliğinde egzersiz süresine etkisini araştıran çalışmalarda silazapril ile %15'lik⁽¹⁶⁾, kaptopril ile %24'lük⁽¹⁷⁾, enalapril ile %22'lik artma sağlanmıştır⁽¹⁸⁾. Farklı ilaçların kullanıldığı tüm bu araştırmalarda egzersiz toleransında sağlanan gelişmeler ACE inhibitörlerinin genel olarak etkili bir ilaç grubu olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda 12 haftalık perindopril tedavisi süresince egzersiz süresinde %19'luk bir artış gözlenmiştir. ACE inhibitörleri ile tedavide sağlanan egzersiz toleransındaki artışın zamana ihtiyacı olduğu şeklinde görüşler vardır. Bizim çalışmamızda daha uzun süreli tedavinin ve daha hızlı doz artışının tedavide daha fazla bir artışa yol açıp açmayacağı araştırılmamıştır⁽¹⁹⁾.

Kalp yetersizliğinde çeşitli ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda semptomatik iyileşme^(20,21), izlem süresince daha

az klinik kötüleşme⁽²²⁾, egzersiz tolerans süresinde artma^(20,23-25), hemodinamik iyileşme ve kardiyak boyutlarda küçülme⁽²⁶⁻²⁹⁾ mortalitede azalma sağlandığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda sol ventrikül boyutları ve fonksiyonları açısından diğer araştırmalara göre gözlenen sonuç farklılıkları, bizim çalışmamızda hastaların çoğunun NYHA Sınıf II olması ve NYHA Sınıf II grubundaki hastaların NYHA Sınıf III ve IV grubundaki hastalara kıyasla tedaviye olumlu yanıt verme olasılıklarının daha az olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü bilindiği gibi şiddetli kalp yetersizliğinde renin-angiotensinaldosteron sistemi daha fazla aktive olmakta ve bunun oluşturduğu kısır döngünün ACE inhibitörleri ile kırılmasının daha fazla yararları ortaya çıkmaktadır. Hastalarımızda fonksiyonel kapasitede önemli oranda düzelme gözlemeyişimizin nedeni hafif derecedeki kalp yetersizliğinin tedaviye yanıt verme olasılığının daha az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca klinik bulgular ve semptomlar temelinde geliştirilmiş olan kalp yetersizliği skorlama sisteminde gözlediğimiz iyileşme ise galo ritmi, akciğerlerde staz ralleri, karaciğer duyarlılığı gibi klinik bulgulardaki iyileşmeden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak hafif ve orta derecede kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda günde tek doz perindopril ile sağlanan fonksiyonel kapasitede artış ve düşük yan etki profili ACE inhibitörlerinin kronik kalp yetersizliğinde önemli bir yere sahip olduğu şeklindeki genel görüşü desteklemektedir.

Geliş Tarihi: 17.07.1995

Yayına Kabul Tarihi: 21.11.1995

KAYNAKLAR

1. Kromer EP, Riegger GA- Liebau G and

- Kochsiek K: Effectiveness of converting enzyme inhibition (enalapril) for mild congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1986, 54:459-462
2. Todd AA, Fitton A Prendopril A review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders *Drugs* 1991, 42:90-114
3. Resplandy G, Genissel P. Pharmacokinetics of perindopril in high-risk populations *J Cardiovasc Pharmacol* 1991, 18:S10-S18
4. Depaute JP, Leeman M, Desche P. Long term acceptability of perindopril European multicenter trial on 856 patients. *Am J Med.* 1992, 92:845-905
5. Thuiller C, Richard C, Loveslati H. Sotevic and regional hemodynamic effects of perindopril in congestive heart failure *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 15:527-532
6. Flammang D, Waynberger M, Chassing A. Acute and long term haemodynamic efficacy of oral perindopril severe heart failure (abst) *Eur Heart J* 1990, 11:56
7. Michel JB., Lattion AL., Sahmann JL. Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction *Circ Res.* 1988, 62:641-650
8. Leuy B.I., Michel J.B., Sahmann J.L., Arterial effects of ACE inhibition in renovascular and spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1988, 6 (Suppl 3). S23-S25
9. Macfodyen Rd, Lees KR., Reid JL. Differences in first dose response to angiotensin converting-enzyme inhibition in congestive heart failure a placebo-controlled study *Br Heart J.* 1991, 66:206-211
10. Poole-Wilson PA: Exercise as a means of assessing heart failure and its response to treatment. *Cardiology* 1989, 76:347-356
11. Cowley AJ, Fullwood L, Stainerk A,

- Hampton JR: Exercise tolerance in patients with heart failure—how should it be measured? *Eur. Heart J* 1991, 12:50–54
12. Myers J, Froelicher VF: Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991, 15: 377–386
 13. Willens HJ, Bleöins RD, Wrishey D et al: The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure. *Am Heart J* 1987, 114:377–382
 14. Massic BM: Exercise tolerance in congestive heart failure: role of cardiac function, peripheral blood flow and muscle metabolism and effect of treatment. *Am J Med* 1988, 84:75–82
 15. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA: Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988, 18:195–217
 16. Dösegger EA, Aldar E, Baird MG et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on exercise performance and clinical symptoms in patients with chronic heart failure: A multicenter, double blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 1993, 14 (Suppl C), 18–23
 17. Captopril Multicenter Research Group. A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983, 2:755–763
 18. Enalapril congestive heart failure investigators: long term effects of enalapril in patients with congestive heart failure: A multicenter placebo controlled trial. *Heart Failure* 1987, 102–7
 19. Drexler H, Banhardt V, Mehertz T. Contrasting peripheral short term and long term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure circulation 1989, 79:491–502
 20. Sreblo J and Karlier JS: Congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 22:303–308, 1986
 21. Brilla CG, Kramer B, Haffmeister HM et al: Low-dose enalapril in severe chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989, 3:211–217
 22. Cleand JG, Dargie HJ, Hodsman GP et al: Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984, 52:530–535
 23. Kameyama T, Asonoi H, Ishizaka S and Sasayama S: Ventricular load optimization by unloading therapy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17:199–207
 24. Uretsky BF, Shaver JA, Liang CS et al: Lisinopril for severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989, 63:8D–11D
 25. Joy M, Hubner PJ, Thomas RD et al: Long term use of enalapril in patients with congestive heart failure. *It J Cardiol* 1987, 16:137–144
 26. Swedeberg K and Kjeksus J: Effect of enalapril on mortality in congestive heart failure. Follow-up survival data from the CONSENSUS trial. *Drugs* 1990, 39:49–50.(Suppl 4)
 27. Cohn NJ, Johnson G, Ziesche S et al: A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325:303–310
 28. The SOLVD investigators: effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991, 325:293–302
 29. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986, 314:1547–1555

