

不全心における運動負荷時  
および回復期の血行動態推  
移に対するニフェジピン舌  
下投与の影響

Hemodynamic responses  
to sublingual nifedipine  
during exercise and re-  
covery in congestive  
heart failure

山形 東吾  
岡本 光師\*  
橋本 正樹  
網岡 英世  
中川 博  
森近 直子  
河越 卓司  
土岡由紀子  
松浦 秀夫  
梶山 梧朗

Togo YAMAGATA  
Mitsunori OKAMOTO\*  
Masaki HASHIMOTO  
Hideyo AMIOKA  
Hiroshi NAKAGAWA  
Naoko MORICHIKA  
Takuji KAWAGOE  
Yukiko TSUCHIOKA  
Hideo MATSUURA  
Goro KAJIYAMA

Summary

To elucidate the hemodynamic responses to sublingual nifedipine administration during exercise and recovery in congestive heart failure, 16 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and 11 controls were studied using supine bicycle exercise testing. The cardiac index (CI) was measured at rest, at peak exercise and successively during recovery by the thermodilution method. The heart rate (HR), mean blood pressure (mBP) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP) were measured every minute. The same exercise load and hemodynamic measurements were repeated about 30 min after the sublingual administration of 10 mg nifedipine. The recovery slope in each parameter was analyzed using an exponential function ( $C_p = C_1 e^{kt}$ ). The regression coefficient in each parameter was defined as a CI slope, an HR slope, an mBP slope and an mPAP slope.

Before the administration of nifedipine, CI at peak exercise was lower, mPAP during recovery was persistently higher and the CI slope was more blunt in DCM patients, compared with those of the controls. With the administration of nifedipine, CI and HR increased or tended to increase, mBP decreased throughout the exercise and recovery, and mPAP decreased at rest, at peak exercise and one min after exercise in the controls. In DCM patients, however, the CI increased, mBP and mPAP decreased nearly throughout the exercise and recovery, while HR increased throughout the exercise and recovery, except at peak exercise. The CI, HR and mPAP slopes were blunted in the controls;

広島大学医学部 第一内科  
\*同 臨床検査部  
広島市南区霞 1-2-3 (〒734)

The First Department of Internal Medicine, \*Clinical  
Laboratory, Hiroshima University School of Medi-  
cine, Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima 734

Received for publication June 12, 1989; accepted September 13, 1989 (Ref. No. 35-PS51)

whereas, each slope showed no change in DCM patients.

These results suggest that sublingual nifedipine administration can reduce both the preload and afterload, and increase CI throughout exercise and recovery without significant alteration in the recovery course. The effects seem to improve hemodynamic abnormalities during exercise and recovery in patients with dilated cardiomyopathy.

**Key words**

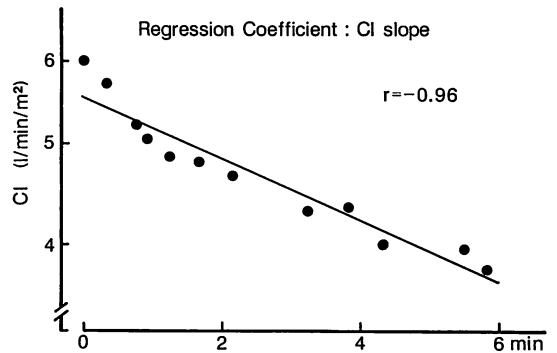
Dilated cardiomyopathy      Nifedipine      Exercise testing      Recovery from exercise

はじめに

拡張型心筋症や陳旧性心筋梗塞等の機能不全心では、安静時より、左室収縮障害や拡張障害などの心機能異常が存在するとされている。しかし血行動態指標いかによっては、その異常は安静時には必ずしも明確ではなく、運動負荷等の各種負荷試験によって、より判然とする場合があることが知られている<sup>1-3)</sup>。我々はすでに拡張型心筋症において、運動負荷時のみならず、回復期の各種血行動態指標が異常推移を示すことを明らかにしてきた<sup>4)</sup>。近年、血管拡張療法を中心とした鬱血性心不全に対する減負荷療法の効果に関し、種々の報告がみられる。しかし、回復期の血行動態に及ぼす本療法の影響は、いまだ十分には解明されていない。今回、拡張型心筋症における運動負荷時および回復期の血行動態推移に着目して、その特徴と、ニフェジピンによる減負荷療法の影響を、健常心と対比しながら検討した。

対 象

厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班による診断の手引き<sup>5)</sup>に従って診断した拡張型心筋症のうち、心電図上洞調律を示し、運動負荷が可能な16例(DCM群、男性12例、女性4例、平均年齢 $48 \pm 12$ 歳)、および狭心症の疑いで入院し、冠動脈造影を含む諸検査にて明らかな心疾患を認めなかった対照群11例(男性9例、女性2例、平均年齢 $50 \pm 10$ 歳)を対象とした。DCM群16例中、8例がNYHAクラスII度、残り8例がクラスIII度であった。RI心プール法による安静時の



**Fig. 1. Measurement of CI slope.**

The time course of each hemodynamic parameter after exercise shows a logarithmic decline. The regression coefficient in each parameter is defined as a CI slope, an HR slope, an mBP slope and an mPAP slope. The figure shows measurements of the CI slope of a control subject. The ordinate demonstrates CI in a logarithmic scale. The abscissa demonstrates elapsed time (min) after exercise.

CI=cardiac index; HR=heart rate; mBP=mean blood pressure; mPAP=mean pulmonary arterial pressure.

左室駆出分画は、DCM群で $35 \pm 15\%$ 、対照群では $71 \pm 10\%$ であった。運動負荷施行に先立ち、少なくとも24時間前より、強心剤、利尿剤および血管拡張剤の投与を中止した。βブロッカーの投与を受けている対象例はなかった。

方 法

スワン・ガンツカテーテルを鎖骨下静脈あるいは内頸静脈より肺動脈内に挿入し、仰臥位エルゴメーターによる多段階運動負荷を行った。負荷量は25Wより開始し、25Wずつ増量、安定し

た運動負荷中の心プール指標を得るため、各ステージは4分とした。運動の終了点は目標心拍数(年齢別最大予測心拍数の85%)あるいは症候限界性(呼吸困難, 下肢倦怠感, ほか)とした。心拍数(HR), 平均血圧(mBP), 平均肺動脈圧(mPAP)は, 安静時および運動負荷中から回復

期を通じ, 1分ごとに測定した。熱希釈法による心係数(CI)は, 安静時, 最大負荷時に加え, 運動負荷中止直後より約7分間, 可及的に連続して平均約15回測定した。7分以降は, 症例により血行動態上の回復期をほぼ脱するため, 今回の検討から除いた。安静時および最大負荷時の値は

Table 1. Clinical and hemodynamic data of control and DCM groups

	Control (n=11)		DCM (n=16)	
Age (y. o.)	50±10		48±12	
Sex (M:F)	9:2		12:4	
Baseline LVEF (%)	71±10		35±15††	
Exercise duration (min)	12.3±3.8		9.1±3.2†	
	Before Nif	After Nif	Before Nif	After Nif
HR at rest (beats/min)	68±7	84±11**	72±12	83±8**
HR peak (beats/min)	127±22	136±19**	130±26	130±18
HR R1 (beats/min)	104±19	112±15	99±14	107±15**
HR R3 (beats/min)	88±12	98±10**	88±11	93±10*
HR R6 (beats/min)	83±11	93±10**	82±9	90±10**
mBP at rest (mmHg)	96±10	85±13**	91±15	85±10**
mBP peak (mmHg)	122±13	109±15**	109±16†	100±15**
mBP R1 (mmHg)	100±15	93±15**	98±14	90±12**
mBP R3 (mmHg)	94±14	84±12**	94±14	84±10**
mBP R6 (mmHg)	93±15	82±13**	90±13	82±10**
mPAP at rest (mmHg)	16±3	13±3*	19±7	17±8
mPAP peak (mmHg)	30±8	24±7**	38±12	32±10**
mPAP R1 (mmHg)	19±6	16±10**	26±11†	24±10**†
mPAP R3 (mmHg)	16±5	15±5	24±10†	20±8**
mPAP R6 (mmHg)	15±4	14±3	22±9†	19±8**
CI at rest (l/min/m <sup>2</sup> )	3.4±0.4	3.9±0.5**	2.9±0.6	3.5±0.5**
CI Peak (l/min/m <sup>2</sup> )	7.5±1.4	8.0±1.8*	5.7±1.6††	6.2±1.6**†
CI R1 (l/min/m <sup>2</sup> )	5.4±0.9	5.7±0.8	4.5±1.0†	4.8±1.1**†
CI R3 (l/min/m <sup>2</sup> )	4.6±0.5	4.9±0.5**	4.0±0.9	4.3±0.9**†
CI R6 (l/min/m <sup>2</sup> )	4.1±0.6	4.7±0.3**	3.6±0.7*	4.0±0.8**†
CI slope (×10 <sup>-2</sup> )	-8.0±2.6	-6.0±2.0**	-5.9±1.9†	-5.0±1.5
HR slope (×10 <sup>-2</sup> )	-6.5±1.5	-5.4±1.2*	-5.5±1.5	-4.5±1.2
mBP slope (×10 <sup>-2</sup> )	-4.0±1.1	-4.7±1.3	-2.5±2.1	-3.2±1.5†
mPAP slope (×10 <sup>-2</sup> )	-8.6±3.3	-6.5±2.1*	-7.7±4.5	-7.0±3.0

Mean±S. D. \* p<0.05, \*\* p<0.1 vs values before Nif; † p<0.05, †† p<0.01 vs control group; n=number of cases; DCM=dilated cardiomyopathy; LVEF=left ventricular ejection fraction; Nif=nifedipine; Peak=at peak exercise; R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>=at 1 min, 3 min, 6 min after exercise, respectively.

For other abbreviations: see Fig. 1.

3回の平均値とした。約10分の休憩後、ニフェジピン 10 mg を舌下投与し、30分後より同量の負荷を施行し、同様の血行動態指標の測定を行った。

また、これらの血行動態指標の運動負荷中止後の変化速度を観察するため、縦軸に各指標をプロットし、中止後の経過時間との回帰を求めた。各指標とも縦軸を対数軸にすることでより良好な相関が得られ、回帰係数、すなわち回復の速度を CI slope, HR slope, mBP slope および mPAP slope とした。対照群の1例の CI slope を Fig. 1 に示した。

本文中に示す数値はすべて平均値±標準偏差で示した。平均値の差の検定は paired あるいは unpaired-t テストを用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

### 結 果

運動負荷時胸痛や胸部絞扼感は対照群および DCM 群ともに認められなかった。DCM 群16例中11例は下肢倦怠感により、4例は息切れないし呼吸困難により、1例は目標心拍数により負荷を中止した。ニフェジピン投与前の運動負荷持続時間は、対照群で平均  $12.3 \pm 3.8$  分、DCM 群で

はそれより有意に短く、平均  $9.1 \pm 3.2$  分であった。

各指標の平均値および標準偏差を Table 1 に示した。対照群および DCM 群における心拍数は、安静時、最大負荷時および回復期1分、3分、6分のいずれの時点においても、両群間で有意差を認めなかった。ニフェジピン投与後、対照群は投与前に比し、ほぼ全時期を通じて心拍数の増加を認め、DCM 群も同様であったが、最大負荷時だけは増加を認めなかった (Fig. 2)。

平均血圧は、安静時および回復期には両群間に有意差を認めなかったが、最大負荷時には対照群では  $122 \pm 13$  mmHg、DCM 群では  $109 \pm 16$  mmHg で、後者で有意な低値を示した。ニフェジピン投与後、両群ともに、全時期を通じ投与前に比し低下を認めた (Fig. 3)。

平均肺動脈圧は、安静時には両群間に有意差を認めなかったが、最大負荷時には対照群に比し DCM 群で高い傾向を示し、回復期1分、3分および6分には対照群ではそれぞれ  $19 \pm 6$  mmHg、 $16 \pm 5$  mmHg、 $15 \pm 4$  mmHg、DCM 群ではそれぞれ  $26 \pm 11$  mmHg、 $24 \pm 10$  mmHg、 $22 \pm 9$  mmHg と、DCM 群において持続的高値を示

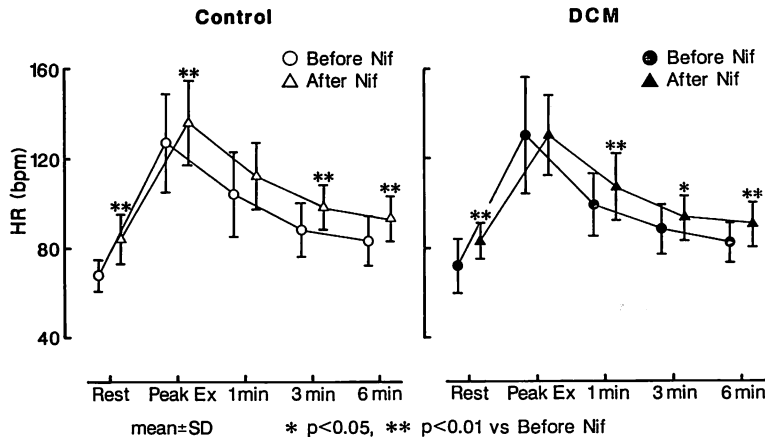
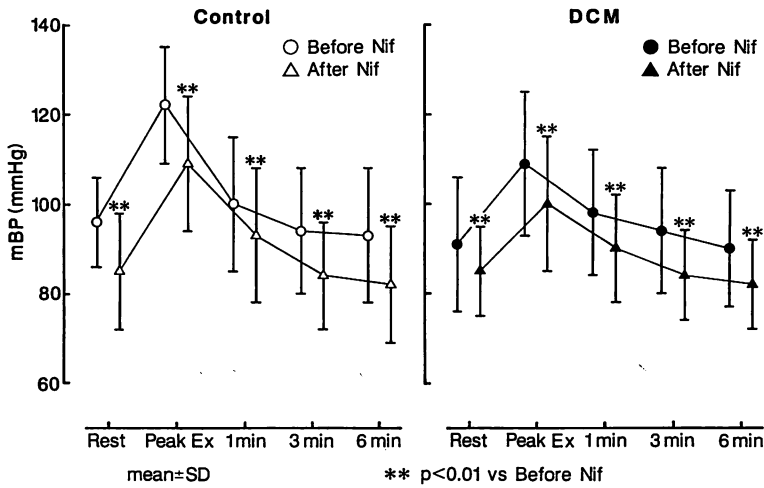


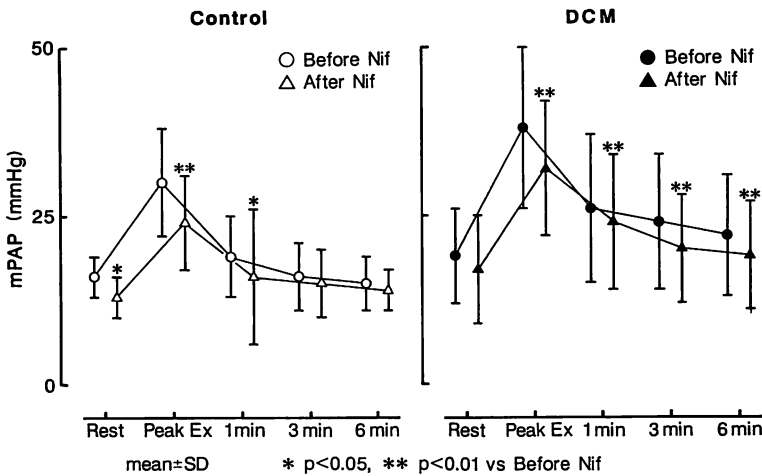
Fig. 2. Changes in HR during exercise (Ex) and recovery before and after sublingual administration of nifedipine.

For abbreviations : see Fig. 1, Table 1.



**Fig. 3. Changes in mBP during exercise (Ex) and recovery before and after sublingual administration of nifedipine.**

For abbreviations : see Fig. 1, Table 1.



**Fig. 4. Changes in mPAP during exercise (Ex) and recovery before and after sublingual administration of nifedipine.**

For abbreviations : see Fig. 1, Table 1.

した。ニフェジピン投与後、対照群では安静時から回復早期にかけて投与前に比し低下を示したが、DCM 群では最大負荷時から回復期を通じ低下した (Fig. 4)。

心係数は、安静時には両群間に有意差を認めな

かったが、最大負荷時には対照群では  $7.5 \pm 1.4$  l/min/m<sup>2</sup>、DCM 群では  $5.7 \pm 1.6$  l/min/m<sup>2</sup> と、DCM 群が有意な低値を示した。回復期 1 分にも DCM 群は有意な低値を示したが、回復期 3 分および 6 分では、その差は軽度となった。ニフェジ

ピン投与後, 両群ともに全時期を通じ, 投与前に比し増加を示した (Fig. 5).

ニフェジピン投与前, HR slope, mPAP slope

は両群間に有意差を認めなかったが, mBP slope は対照群では  $-0.040 \pm 0.011$ , DCM 群では  $-0.025 \pm 0.021$  で, DCM 群において緩やかな傾

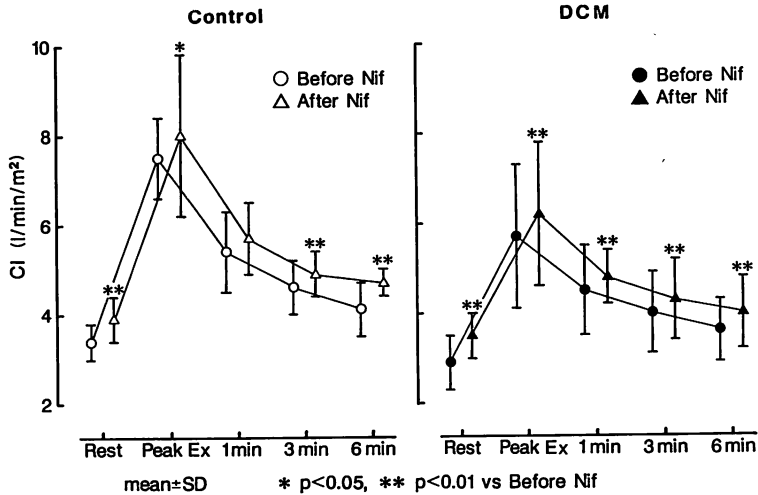


Fig. 5. Changes in CI during exercise (Ex) and recovery before and after sublingual administration of nifedipine.

For abbreviations : see Fig. 1 and Table 1.

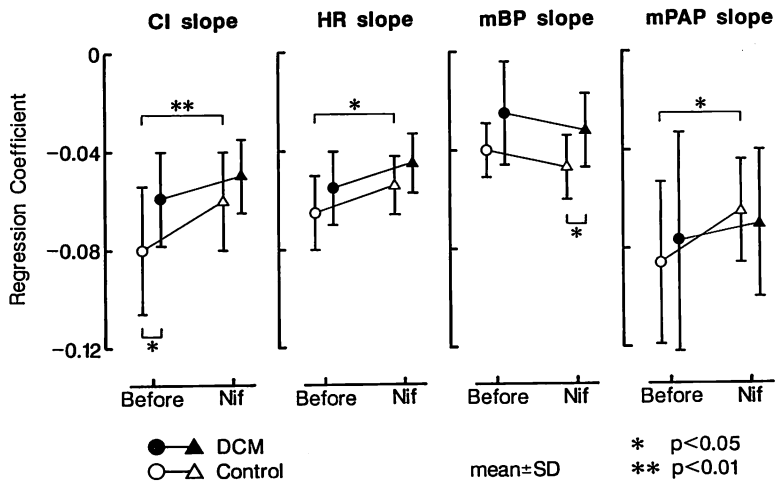


Fig. 6. Changes in CI, HR, mBP and mPAP slopes after sublingual administration of nifedipine.

Smaller the value, steeper the recovery slope.  
 Before = before nifedipine; Nif = after nifedipine.  
 For other abbreviations : see Fig. 1.

向を示した ( $p < 0.1$ ). CI slope は両群でそれぞれ  $-0.080 \pm 0.026$ ,  $-0.059 \pm 0.019$  で, DCM 群において有意に緩やかな値を示した. ニフェジピン投与後, 対照群における CI slope, HR slope および mPAP slope は投与前に比し有意に緩徐となったが, DCM 群では各 slope とも有意の変化を示さなかった (Fig. 6).

## 考 察

鬱血性心不全患者の血行動態や臨床症状に対し, 各種の強心薬や血管拡張薬の効果には多数の報告があり, その中で血管拡張療法の効果は理論的, 臨床的に確立されつつある. ただし, 心不全における血管拡張薬の効果を判定する方法には確立したものはなく, 運動耐容能によって急性効果を判定することにも, 負荷終了点の客観的な判定が必要であるなどの問題がある. そのため, 今回我々は同一負荷量での血行動態比較を行った. 今回の研究に使用したニフェジピンの安静時および運動負荷時の急性効果に関しては, 体血圧および全身末梢血管抵抗の低下, 心拍数および一回拍出係数の比較的軽度な増加, 心係数の増加がもたらされると報告されている<sup>6-11</sup>. 肺動脈圧および肺血管抵抗は不変であるとの報告もみられるが<sup>6,7</sup>, 低下するとの報告の方が多い<sup>8-11</sup>. 今回の成績では, ほぼ従来の成績同様, ニフェジピン投与後, 対照群, DCM 群ともに安静時および最大負荷時の平均血圧は低下し, 平均肺動脈圧は低下ないし低下傾向, 心係数は増加した. ニフェジピン投与後, DCM 群における最大負荷時の心係数増加は心拍数増加を伴わないことから, これは後負荷軽減による一回拍出係数の増加に依存しているのに対し, 対照群では心拍数の増加による心係数の増加であり, 両群の反応性はやや異なると考えられた. すなわち, ニフェジピンは不全心において, 安静時のみならず運動負荷時にも, 後負荷軽減により心係数を増加させ, また過剰の前負荷をも軽減すると考えられる.

前述のごとく, 鬱血性心不全における運動負荷

時の血行動態反応や減負荷療法の影響については多くの報告をみるが, この療法が運動負荷回復期の血行動態推移にいかなる影響を及ぼすかについては明らかにされていない. 今回の運動負荷において, その回復期の血行動態の検討では, 心拍数や平均血圧の回復速度は, 安静時と同様, 両群間に差は認められず, これらの指標は左心機能不全の影響を受けにくいものであると考えられた. 一方, 平均肺動脈圧の回復速度は両群間に差を認めなかったが, DCM 群では最大負荷時から回復期にかけて異常高値が持続した. このことは, 運動負荷時における代償機序としての前負荷増大が, 左心機能不全例においては回復期にも持続して存在することを示すものと考えられた. DCM 群において, ニフェジピン投与後, これらの異常高値はいずれも低下し, 回復期の肺鬱血の改善を示すと考えられた. また, DCM 群における心係数は最大負荷時から回復早期にかけて低値を示し, かつ回復速度も緩徐であった. 今回の心係数測定は熱希釈法を用いており, そのため不全心では多少の容量負荷がかかり, 前述のような高い平均肺動脈圧の持続や心係数回復遅延の原因の一部となっていることも考えられるが, 回復期に使用した生理食塩水は7分間で約 150 ml であり, また, 対照群では回復期の平均肺動脈圧の推移に容量負荷の所見は認めず, したがって容量負荷の影響は比較的少ないと考えられた. DCM 群における心係数回復遅延の機序として, 平均肺動脈圧が高値を示したことより, 前負荷増大の持続があげられるが, 最も重要な因子は, 運動負荷時の  $O_2$  負債が相対的に大きいことであろう. すなわち, 今回のような運動負荷では, 最大負荷時には健常心および不全心ともに嫌気性代謝閾値を越え, 酸素供給不足のための乳酸蓄積が起こり<sup>12</sup>, この  $O_2$  負債は回復期に返済される. DCM 群のような不全心では, 健常心に比し, 運動負荷時の  $O_2$  負債を返済するためには回復期に長時間にわたる心係数の増加を保つ必要があり, これが心係数回復遅延に連ったと考えられる. ニフェジピン投与後, 両群

とも最大負荷時には心係数は増加しており, また, Leier ら<sup>13)</sup>はニフェジピンによる心拍出量増加度以上の骨格筋血流増加度を報告している. これらより, 少なくとも DCM 群では最大負荷時の O<sub>2</sub> 負債は減少していたと考えられる. したがって, ニフェジピン投与により O<sub>2</sub> 負債を返済しにくい DCM 群では心係数の回復速度は速くなり, 比較的返済しやすい対照群ではそれほど変化しないと予測される. 今回の検討で, ニフェジピン投与により, DCM 群では安静時, 最大負荷時のみならず, 回復期にも心係数の増加がみられたが, 心係数の回復速度は不変であった. 一方, 対照群でもニフェジピン投与後, 安静時, 最大負荷時および回復期の心係数の増加がみられたが, 回復速度は緩徐化した. これらの成因は明らかではないが, 心係数の回復速度には O<sub>2</sub> 負債のみならず, ニフェジピン投与後にみられる反射性交感神経系緊張<sup>14)</sup>など, 他の因子の関与も考えられる. いずれにしても, 不全心に対し, ニフェジピン投与は安静時, 運動負荷時, 回復期を通じて前負荷, 後負荷を軽減し, 心係数の増加および肺鬱血の軽減をもたらすものと考えられる.

今回の検討では, RI 心プール法による左室駆出分画の測定のため仰臥位エルゴメーターを用いており, 日常生活上の問題となる立位での運動とは静脈還流の程度が異なる<sup>15)</sup>. したがって回復期にも立位とはやや異なる血行動態推移や減負荷療法への反応を示す可能性があると考えられる. これらは今後更に検討すべき課題であろう.

## 結 語

DCM 群では対照群に比し, 最大負荷時に平均血圧の低値, 平均肺動脈圧の高値, 心係数の低値などの反応異常が存在するのみならず, 運動負荷回復期にもこれらの血行動態異常, すなわち心係数の回復遅延および平均肺動脈圧の持続的高値がみられた. ニフェジピン投与後, DCM 群では前負荷・後負荷軽減による血行動態改善が認められ, 血行動態の回復速度は不変であった.

## 要 約

拡張型心筋症 16 例 (DCM 群) および明らかな心疾患のない 11 例 (対照群) を対象として, ニフェジピン 10 mg 舌下投与前後で仰臥位エルゴメーターによる多段階運動負荷を行い, 各種血行動態指標の最大負荷時の反応および回復期における推移と, それに対する減負荷療法の影響を評価した.

心拍数 (HR), 平均血圧 (mBP), 平均肺動脈圧 (mPAP) は 1 分ごとに, 熟希釈法による心係数 (CI) は負荷前, 最大負荷時に加え, 回復期は可及的連続で測定した. 回復期における各指標の経時的減少は指数関数で近似した. それらの回帰係数, すなわち回復の速度をそれぞれ HR slope, mBP slope, mPAP slope および CI slope とした.

ニフェジピン投与前には, DCM 群では対照群に比し, 最大負荷時の CI は低値を, 回復期の mPAP は持続的高値を, また CI slope は緩徐な値を示した. ニフェジピン投与により, 両群ともに負荷前から回復期を通じて CI の増加, mBP の低下を示した. また HR は DCM 群では最大負荷時を除き増加, 対照群では負荷前から回復期を通じて増加, また mPAP は DCM 群では最大負荷時から回復期を通じて低下, 対照群では負荷前から回復早期にかけてのみ低下した. 本剤により, 対照群での CI slope, HR slope および mPAP slope は緩徐となったが, DCM 群ではいずれの slope も有意の変化を示さなかった.

不全心においては運動負荷時の CI 増加不全, 回復期の mPAP の持続的高値および CI の回復遅延が存在した. ニフェジピン投与により, 前負荷および後負荷の軽減, 心係数の増加が負荷前から回復期を通じて認められ, 回復速度は不変であった. これらより, 本剤は不全心における運動負荷時および回復期の血行動態を改善させると考えられた.



## 文献

- 1) Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP: Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. *Am J Cardiol* **59**: 1375-1379, 1987
- 2) Gelberg HJ, Rubin SA, Ports TA, Brundage BH, Parmley WW, Chatterjee K: Detection of left ventricular functional reserve by supine exercise hemodynamics in patients with severe, chronic heart failure. *Am J Cardiol* **44**: 1062-1067, 1979
- 3) Hecht HS, Karahalios SE, Ormiston JA, Schnugg SJ, Hopkins JM, Singh BN: Patterns of exercise response in patients with severe left ventricular dysfunction: Radionuclide ejection fraction and hemodynamic cardiac performance evaluations. *Am Heart J* **104**: 718-724, 1982
- 4) 山形東吾, 岡本光師, 橋本正樹, 網岡英世, 下永田剛, 中川 博, 森近直子, 土岡由紀子, 松浦秀夫, 梶山悟朗: 不全心における運動負荷時および回復期の血行動態推移の検討. *心臓* **21**: 1064-1069, 1989
- 5) 戸嶋裕徳, 河合忠一: 特発性心筋症 Idiopathic Cardiomyopathy 診断の手引き. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班 昭和 57 年度報告集: 1987, pp 13-15
- 6) Elkayam U, Weber L, Torkan B, Berman D, Rahimtoola SH: Acute hemodynamic effect of oral nifedipine in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* **52**: 1041-1045, 1983
- 7) Matsumoto S, Ito T, Sada T, Takahashi M, Su K, Ueda A, Okabe F, Sato M, Sekine I, Ito Y: Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **46**: 476-480, 1980
- 8) Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR, Sobel BE: Acute hemodynamic responses to sublingual nifedipine: Dependence on left ventricular function. *Circulation* **65**: 489-498, 1982
- 9) Klugmann S, Salvi A, Camerini F: Haemodynamic effects of nifedipine in heart failure. *Br Heart J* **43**: 440-446, 1980
- 10) Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Hiramaru Y, Murakami H, Kitano E, Masuya K, Saga T, Nomura M, Fujita S, Tsuji S: Hemodynamic effects of sublingual nifedipine in congestive heart failure. *Jpn Circ J* **43**: 1081-1088, 1979
- 11) Polese A, Fiorentini C, Olivari MT, Guazzi MD: Clinical use of a calcium antagonistic agent [Nifedipine] in acute pulmonary edema. *Am J Med* **66**: 825-830, 1979
- 12) Wasserman K, VanKessel AL, Burton GG: Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* **35**: 236-243, 1973
- 13) Leier CV: Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **62**: 86E-93E, 1988
- 14) Walsh RA: The effects of calcium-entry blockade on left ventricular systolic and diastolic function. *Circulation* **75** (Suppl): V-43-V-55, 1987
- 15) Kramer B, Massie B, Topic N: Hemodynamic differences between supine and upright exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* **66**: 820-825, 1982