

心筋梗塞患者における運動負荷時の交感神経刺激心拍反応に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬リシノプリルの効果

Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Lisinopril on Sympathetic Heart Rate Response During Exercise in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction

明石 嘉浩
田辺 一彦
長田 尚彦
鮫島 久紀
関 敦
横山 泰廣
中山 大
鈴木 規之
大宮 一人
伊東 春樹
三宅 良彦
村山 正博

Yoshihiro AKASHI, MD
Kazuhiko TANABE, MD
Naohiko OSADA, MD
Hisanori SAMEJIMA, MD
Atsushi SEKI, MD
Yasuhiro YOKOYAMA, MD
Masaru NAKAYAMA, MD
Noriyuki SUZUKI, MD
Kazuto OOMIYA, MD
Haruki ITOH, MD, FJCC
Fumihiko MIYAKE, MD, FJCC
Masahiro MURAYAMA, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Sympathetic heart rate response decreases in patients with left ventricular dysfunction. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors effectively prevent heart failure after myocardial infarction. However, the effect of ACE inhibitors on heart rate response is not well known. The present study investigated the effect of ACE inhibitors on sympathetic heart rate response in the early phase of acute myocardial infarction.

Methods. Sixty-five patients with acute myocardial infarction receiving no β -blocking agents participated in the study. The subjects consisted of 25 patients (mean age 60.2 ± 10.7 years) treated with ACE inhibitor lisinopril from the initial stage and 40 control subjects (mean age 57.7 ± 7.6 years). Cardiopulmonary exercise testing with a treadmill was performed using the ramp protocol in the first month and the third month after the onset of the disease. Heart rate (HR) was measured in the resting state (rest) and immediately after peak exercise (peak). At the same time, blood samples were obtained to investigate the changes in the plasma level of norepinephrine (NE). The degree of sympathetic heart rate response was evaluated as follows: $(\text{peak HR} - \text{rest HR}) / (\text{peak NE} - \text{rest NE}) \times 100$.

Results. There were no significant differences between the 2 groups in the first month in anaerobic threshold, peak oxygen uptake and plasma brain natriuretic peptide concentration. Though the change of heart rate was not significant, the change in the plasma level of norepinephrine was significantly lower in the lisinopril group (9.3 ± 4.4 vs 5.7 ± 2.8 , $p < 0.01$). In the first month, the heart rate response in the control group was markedly lower than that in the lisinopril group (8.7 ± 3.5 vs 15.2 ± 8.5 beats/min/%, $p < 0.01$). In the third month, the significant difference between the 2 groups disappeared (10.7 ± 7.9 vs 14.0 ± 9.7 beats/min/%, NS) due to the increase of the value in the control subjects.

Conclusions. From these results, we conclude that ACE inhibitors are effective to improve sympathetic heart rate response during exercise in the early phase of myocardial infarction.

J Cardiol 2000; 36(4): 221-229

聖マリアンナ医科大学 循環器内科: 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki

Address for reprints: AKASHI Y, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511

Manuscript received April 25, 2000; revised June 16, 2000; accepted June 19, 2000

Key WordsHeart rate(sympathetic response)
Myocardial infarction, treatmentACE inhibitor
Exercise tests(cardiopulmonary)**はじめに**

心不全や心筋梗塞後のいわゆる左室収縮不全患者では、内因性交感神経系の活性が亢進しているとされている¹⁻⁴⁾。一方、左室収縮不全患者ではカテコールアミンに対する心臓の反応性低下が指摘されており⁵⁻⁷⁾、いわゆる交感神経刺激心拍反応が減弱しているといわれている⁸⁾。近年、汎用されているアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬は降圧作用のみならず、心筋梗塞後のリモデリング予防^{9,10)}や生命予後改善効果¹¹⁾、慢性心不全治療にも有効¹²⁾といわれており、さまざまな心疾患患者に対して投与されている。

ACE阻害薬が心筋梗塞後慢性期における運動時交感神経刺激心拍反応に及ぼす影響についての報告は散見されるが⁸⁾、梗塞後早期の心拍反応への影響については知られていない。そこで我々は、心筋梗塞発症後にACE阻害薬リシノプリルを投与し、心筋梗塞後回復早期の運動時交感神経刺激心拍反応に対してどのような影響を及ぼすかを検討した。

対象と方法**1. 対象**

対象は心筋梗塞発症後6時間以内に経皮的冠動脈形成術を施行され、当院の心筋梗塞後4週間の急性期リハビリテーションプログラムに参加し、かつ遮断薬を内服していない65例である。リシノプリル投与群25例(平均年齢60.2 ± 10.7歳)とACE阻害薬を内服していない対照群40例(平均年齢57.7 ± 7.6歳)の2群に分類した。

リシノプリル経口投与量は、発症後内服可能な時点(平均37.0 ± 23.6時間)で5mgより開始し、1日10mgを目標維持量として漸次増量した。投与後まもなく収縮期血圧100mmHg以下となった場合は2.5mgへ減量し、維持量5mgを目標としてもよいこととした(平均投与量6.9 ± 2.8mg)。なお、経過中の再梗塞発作、重症不整脈、心不全増悪、その他の合併症は全例で認めなかった。

なお、入院中に本研究の趣旨を説明し、患者本人から文書による承諾を得た。

2. 方法**1) 心肺運動負荷試験**

心筋梗塞発症1ヵ月後と3ヵ月後にトレッドミル(フクダ電子製MAT-2500)を使用し、症候限界性心肺運動負荷試験を施行した。検査前に修正標準12誘導(Linkar-Mason法)に電極を付け、stress system(フクダ電子製ML-5000)に接続し、自動血圧計(コーリン製STBP-780)を左上腕に装着した。運動負荷試験は3分間の安静後、3分間のウォーミングアップ(速度1.0 mil/hr, grade 0%)を行ったのち、1分間に約1METずつ漸増するramp負荷を施行した。負荷試験中は血圧を1分ごとに測定すると同時に心電図を記録し、安静時と最高運動時の心拍数(heart rate: HR)を算出し、各項目の上昇値を値と定義した。また、breath by breath法で連続的に呼気ガス分析(ミナト医科学製AE-280)を施行し、各時期における最高ガス交換比、分時換気量、嫌気性代謝閾値、最高酸素摂取量を測定した。なお、嫌気性代謝閾値はV-slope法¹³⁾により判断し、負荷終了はAmerican College of Sports Medicineのトレッドミル負荷試験中止基準¹⁴⁾を満たす徴候の出現、あるいは負荷の増加にもかかわらず酸素摂取量の増加を認めない、いわゆるleveling offの状態の出現とした。

2) 血漿脳性Na利尿ペプチドおよびノルエピネフリンの濃度測定

負荷試験開始前に肘静脈にカテーテルを留置し、30分間の座位安静後に安静時採血を行い、運動負荷試験終了直後に最高運動時採血を施行した。採取した検体はただちに氷冷し、4℃の冷却遠心(3,000rpm, 10min)により血漿分離したのち、-70℃で冷凍保存し、1週間以内に測定した。安静時血漿脳性Na利尿ペプチド濃度は、2抗体法を用いた免疫放射定量測定法(Shionoria BNP)により測定した。また、安静時と最高運動時の血漿ノルエピネフリン(norepinephrine: NE)濃度は、前処置として血漿蛋白を除去したのち、

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the control and lisinopril groups

| | Control group | Lisinopril group | p value |
|---|-------------------|-------------------|---------|
| Age(yr) | 57.7 ± 7.6 | 60.2 ± 10.7 | NS |
| Height(cm) | 162.9 ± 7.8 | 162.8 ± 7.0 | NS |
| Weight(kg) | 60.1 ± 8.7 | 61.6 ± 6.3 | NS |
| Peak creatine kinase(IU/l) | 2,592.1 ± 1,922.1 | 3,147.4 ± 2,070.4 | NS |
| Left ventricular ejection fraction(%) | | | |
| 1st month | 51.5 ± 8.9 | 47.3 ± 8.4 | NS |
| 3rd month | 55.2 ± 7.8 | 51.8 ± 10.9 | NS |
| Number of patients with significant diameter stenosis(≥ 75%) of coronary artery | | | |
| 0 vessel disease | 3 | 0 | NS |
| 1 vessel disease | 24 | 19 | NS |
| 2 vessel disease | 13 | 5 | NS |
| 3 vessel disease | 0 | 1 | NS |
| ACC/AHA guideline | | | |
| Class | 14 | 10 | NS |
| Class a | 26 | 15 | NS |
| Class b | 0 | 0 | NS |
| Medication(%) | | | |
| Nitrates | 70 | 68 | NS |
| Calcium channel blocker | 37 | 8 | NS |
| Nicorandil | 27 | 16 | NS |
| Diuretics | 0 | 0 | NS |
| Digitalis | 0 | 0 | NS |

Continuous values are mean ± SD.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association.

高速クロマトグラフィーにより分離され、高感度蛍光光度計で測定した。NEについては上昇率(% 値) [(最高運動時値 - 安静時値) / 安静時値] を算出し、NEからみた交感神経刺激心拍反応の指標として、HR/% NEを算出した。

3) 左室駆出分画測定

経皮的冠動脈形成術前に右前斜位30°からの左室造影を行い、面積-長さ法を用いて左室駆出分画を測定した。

4) 測定値の評価法

測定値は平均 ± 標準偏差で表示し、2群間での平均値の比較は一元配置分散分析を行い、その後Fisher's PLSD法を用いて両群を比較検討し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

患者背景では、両群間における年齢、身長、体重、最高クレアチンキナーゼ値、左室駆出分画、冠動脈有意狭窄病変枝数、American College of Cardiology/American Heart Association(ACC/AHA)ガイドラインに基づく心機能分類、ACE阻害薬以外の投薬内容について、それぞれ有意差を認めなかった(Table 1)。

2. 心肺運動負荷試験

1) ガス交換比および酸素摂取量

心筋梗塞1ヵ月後の対照群とリシノプリル投与群の最高ガス交換比はそれぞれ 1.18 ± 0.05 、 1.15 ± 0.09 、嫌気性代謝閾値はそれぞれ 15.9 ± 2.0 、 16.3 ± 1.9 ml/min/kg、最高酸素摂取量はそれぞれ 25.1 ± 3.6 、 24.6 ± 3.9 ml/min/kgであった。各項目について、両群

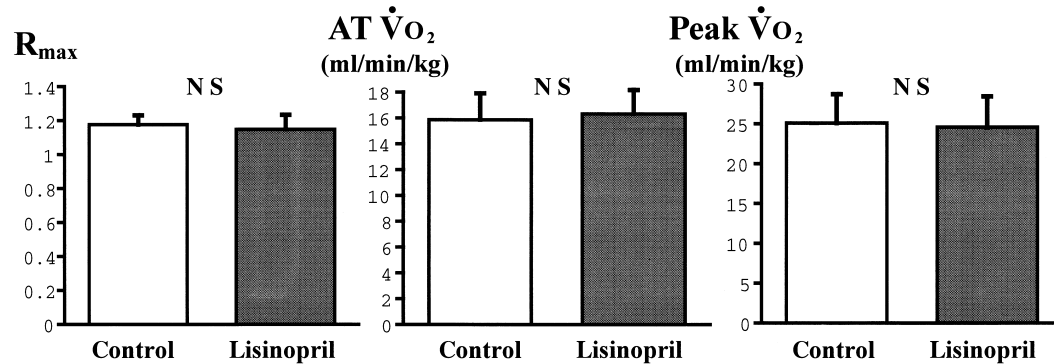


Fig. 1 Comparison of maximum respiratory exchange ratio, anaerobic threshold, and peak oxygen uptake between the control and lisinopril groups in the first month

R_{max} = maximum respiratory exchange ratio; $AT \dot{V}O_2$ = anaerobic threshold; $peak \dot{V}O_2$ = peak oxygen uptake.

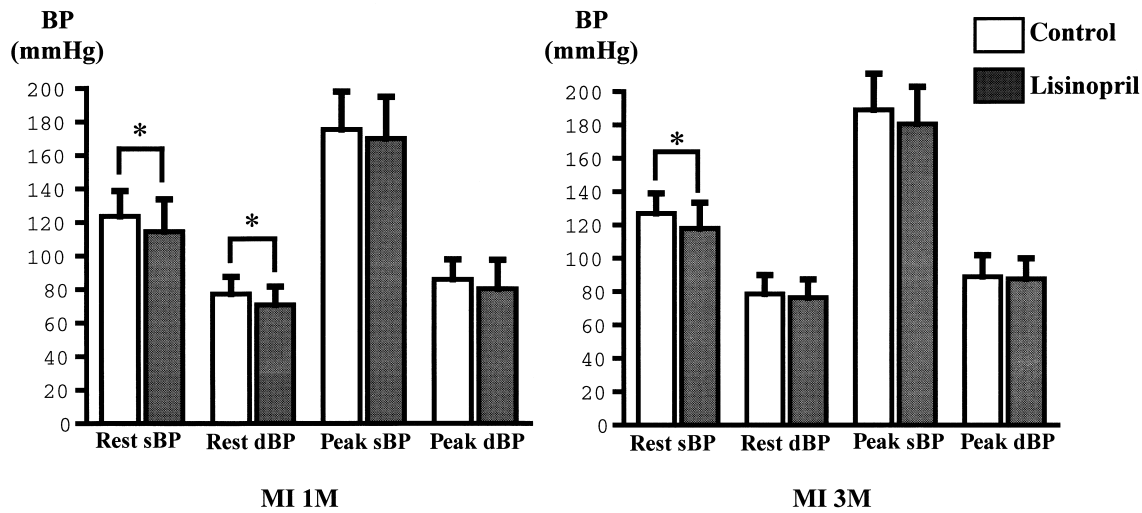


Fig. 2 Comparison of blood pressure between the control and lisinopril groups in the first and third months

* $p < 0.05$.

BP = blood pressure; sBP = systolic blood pressure; dBP = diastolic blood pressure; MI = myocardial infarction; 1M = first month; 3M = third month.

間での有意差はなかった (Fig. 1).

2) 血圧変化

心筋梗塞1ヵ月後の安静時収縮期血圧の平均値は、対照群と投与群でそれぞれ 123.6 ± 15.1 , 114.6 ± 19.3 mmHg, 安静時拡張期血圧は 77.3 ± 10.2 , 70.8 ± 10.8 mmHg を、最高運動時収縮期血圧は 175.4 ± 22.6 , 170.1 ± 24.8 mmHg, 最高運動時拡張期血圧は 86.0 ± 11.8 , 80.4 ± 17.2 mmHg を示した。安静時収縮期血圧、安静時拡張期血圧について、投与群が対照群に比べて有意に低値 ($p < 0.05$) であった。

3ヵ月後の安静時収縮期血圧は、対照群と投与群でそれぞれ 126.9 ± 12.0 , 118.0 ± 15.3 mmHg, 安静時拡張期血圧は 78.6 ± 11.3 , 76.4 ± 10.9 mmHg を、最高運動時収縮期血圧は 189.0 ± 21.7 , 180.5 ± 22.3 mmHg, 最高運動時拡張期血圧は 89.0 ± 12.8 , 187.7 ± 12.2 mmHg を示した。両群の比較では、安静時収縮期血圧だけが投与群で有意に低値 ($p < 0.05$) を示した (Fig. 2)。

3) 心拍数変化

心筋梗塞1ヵ月後の安静時HRは、対照群と投与群

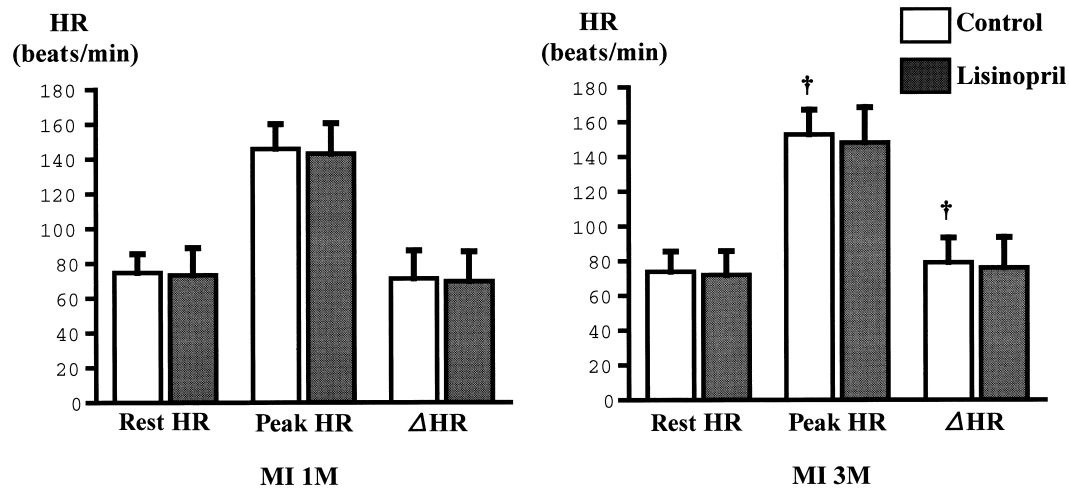


Fig. 3 Comparison of heart rate between the control and lisinopril groups in the first and third months

† $p < 0.05$ vs control group in MI 1M.

HR = heart rate; Δ HR = difference between peak and rest heart rate. Other abbreviations as in Fig. 2.

それぞれ 74.7 ± 10.7 , $73.3 \pm 15.7/\text{min}$, 最高運動時HRは 145.9 ± 14.2 , $143.1 \pm 17.4/\text{min}$, HRは 71.2 ± 16.1 , $69.6 \pm 17.1/\text{min}$ であり, 両群間で有意差を認めなかった.

一方, 3ヵ月後の安静時HRは, 対照群と投与群でそれぞれ 73.9 ± 11.6 , $72.0 \pm 13.7/\text{min}$, 最高運動時HRは 152.8 ± 14.2 , $148.1 \pm 20.3/\text{min}$, HRは 79.1 ± 14.2 , $76.1 \pm 17.5/\text{min}$ であり, 両群間で有意差を認めなかった.

対照群における最高運動時HRとHRは, 3ヵ月後で1ヵ月後と比べて有意な高値($p < 0.05$)を示したが, 投与群では有意差を示さなかった(Fig. 3).

3. 血漿脳性Na利尿ペプチド値, エピネフリン濃度およびエピネフリン上昇率

心筋梗塞1ヵ月後の安静時脳性Na利尿ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)値は, 対照群と投与群でそれぞれ 56.7 ± 85.0 , $68.3 \pm 54.0 \text{ pg/ml}$, 最高運動時BNP値は 75.5 ± 105.9 , $90.0 \pm 72.9 \text{ pg/ml}$ を示し, 両群間において有意差を認めなかった. 3ヵ月後の安静時BNP値はそれぞれ 38.1 ± 54.9 , $35.3 \pm 28.9 \text{ pg/ml}$, 最高運動時BNP値は 53.0 ± 79.6 , $52.3 \pm 41.3 \text{ pg/ml}$ を示し, 同様に有意差を認めなかった. 両群の経時的変化では, 3ヵ月後の投与群における安静時と最高運動時のBNPが, 1ヵ月後のそれと比較して有意に低値

($p < 0.05$)を示した(Fig. 4).

心筋梗塞1ヵ月後の安静時NEは, 対照群と投与群でそれぞれ 238.7 ± 114.5 , $324.1 \pm 191.6 \text{ pg/ml}$ を示し, 投与群において有意に高値($p < 0.05$)であった. 最高運動時NEについては, それぞれ $2,178.2 \pm 741.2$, $1,877.1 \pm 848.2 \text{ pg/ml}$ と有意差を認めないが, NEはそれぞれ $1,939.4 \pm 665.5$, $1,553.0 \pm 749.5 \text{ pg/ml}$ を示し, 投与群が対照群に比べて有意に低値($p < 0.05$)であった.

一方, 3ヵ月後の安静時NEは, 対照群と投与群でそれぞれ 259.6 ± 181.6 , $274.0 \pm 137.9 \text{ pg/ml}$, 最高運動時NEは $2,369.1 \pm 1,210.5$, $2,180.6 \pm 1,267.3 \text{ pg/ml}$, NEは $2,136.5 \pm 1,110.9$, $1,827.1 \pm 1,245.3 \text{ pg/ml}$ で, 両群間に有意差を認めなかった. なお, 両群の経時的変化では, いずれも有意差を認めなかった. さらに, NE上昇率である%NEは, 1ヵ月後はそれぞれ $9.3 \pm 4.4\%$, $5.7 \pm 2.8\%$ を示し, 投与群で有意な低値($p < 0.01$)を認めしたが, 3ヵ月後では $9.8 \pm 5.5\%$, $8.1 \pm 5.0\%$ となり, 有意差は消失した(Fig. 5).

4. 交感神経刺激心拍反応(HR/%NE)

心筋梗塞1ヵ月後のHR/%NEは, 対照群と投与群でそれぞれ 8.7 ± 3.5 , $15.2 \pm 8.5/\text{min}/\%$ を示し, 投与群が有意に高値($p < 0.01$)であったが, 3ヵ月後には, それぞれ 10.7 ± 7.9 , $14.0 \pm 9.7/\text{min}/\%$ となり, 対

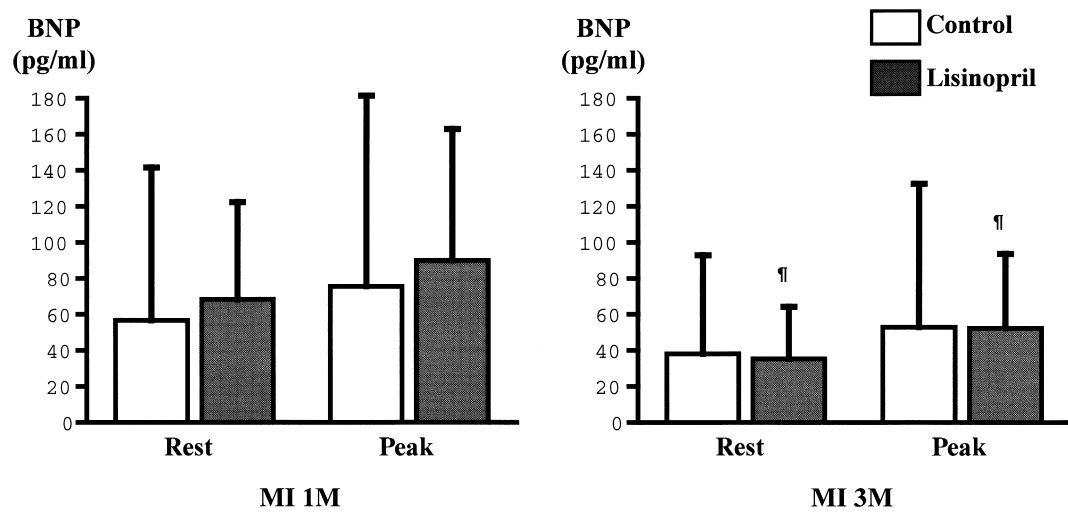


Fig. 4 Comparison of brain natriuretic peptide levels between the control and lisinopril groups in the first and third months

† $p < 0.05$ vs lisinopril group in MI 1M.

BNP = brain natriuretic peptide. Other abbreviations as in Fig. 2.

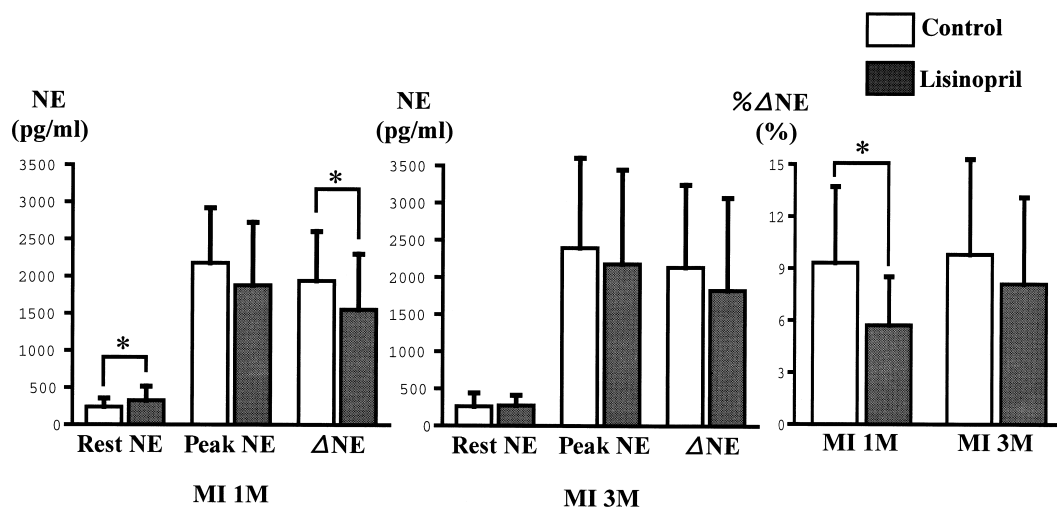


Fig. 5 Comparison of norepinephrine levels between the control and lisinopril groups in the first and third months

* $p < 0.05$.

NE = norepinephrine; NE = difference between peak and rest norepinephrine levels. Other abbreviations as in Fig. 2.

照群が増加傾向を示したため有意差は消失した (Fig. 6).

考 察

ACE阻害薬に関するさまざまな研究が行われ、心筋梗塞後の死亡率減少や心不全予防^{11,15-20}効果が認められたことから、ACE阻害薬は現在、心筋梗塞後に

積極的に投与されている。GISSI-3試験²¹によると、心筋梗塞発症後24時間以内のリシノプリル単独投与で、死亡率および左室リモデリング発現は対照群に比べて有意に減少しているということをふまえ、本研究においてリシノプリルを選択し、発症後早期に投与を開始することとした。

ACE阻害薬は自律神経機能へ影響を及ぼすといわ

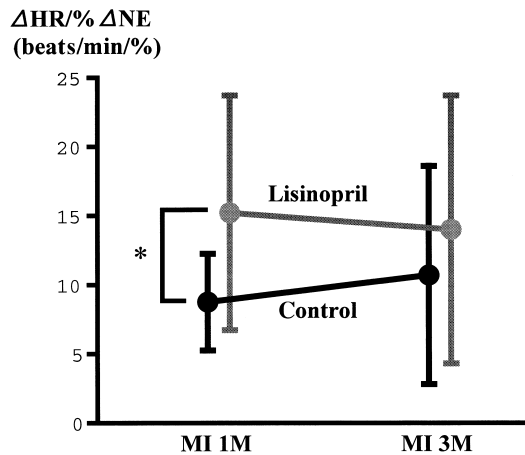


Fig. 6 Change of sympathetic heart rate response in each group

The degree of sympathetic heart rate response is calculated as $\Delta HR/\% \Delta NE$. A significant difference in $\Delta HR/\% \Delta NE$ between the control and lisinopril groups is shown in the first month (MI 1M) but not in the third month (MI 3M).

* $p < 0.05$.

Abbreviations as in Figs. 2, 3, 5.

れている。Kohlmannら²²⁾は、正常血圧ラットに対してエナラプリルと血管平滑筋弛緩薬ヒドララジンをを用いた研究で、エナラプリル投与群では心臓でのNE消失率が有意に短縮していることから、交感神経活性が低下していると述べている。Goldsmithら²³⁾が、心不全患者に対するエナラプリル短期投与後のNE濃度変化は認められないと述べている一方で、Codyら²⁴⁾は、安静時NE平均803 pg/mlという重症心不全患者に対してカプトプリル25 mg内服により、短期間でNE低下を認めたと報告している。また、SOLVD trial²⁵⁾では、心機能が重症なほどACE阻害薬によるNE低下作用が大きいと述べている。我々の研究では、心筋梗塞1ヵ月後のリシノプリル投与群における安静時NEが対照群に比べて有意に高値を示した。これは対照群と比較して、統計学的有意差はないものの、左室駆出分画は低値、最高クレアチンキナーゼ値は高値を示しており、心機能低下例が多く集まっていた可能性がある。また、本研究で扱った対象が、他研究よりも心機能障害が軽度であれば、ACE阻害薬によるNE減少効果が前面に出てこない可能性がある。今後、駆出分画、梗塞範囲、心不全合併の有無などで分類し、比較検討する必要があると思われる。

Pattenら⁸⁾は、心機能低下患者に対してエナラプリルを投与した前後で、安静時と運動時のHRやNEの変化について検討している。それによると、投与前の症候性心機能低下患者では無症候性患者に比べて、安静時HRと安静時NEが有意に高く、HRは小さいが、

NEは大きいと報告している。これは症候性心機能障害患者における安静時および運動時の交感神経活性は亢進しているが、心拍反応としては低下していることを示している。Pattenらはさらに、症候性患者に対するエナラプリル長期投与で、1年後の最高運動時NE、NEはプラセボ群と比較して有意に低値であるが、心拍数については変化がなく、心拍反応としては維持されていると報告している。我々の研究では、心筋梗塞1ヵ月後という早い時期で、NEと%NEはリシノプリル投与群が対照群に比べて有意に低く、交感神経刺激心拍反応としては有意に高い結果となった。これは、ACE阻害薬が投与早期からレニン-アンジオテンシン系や交感神経系に直接作用し、過度な交感神経活性を抑制することで、適切な心拍反応へ改善する作用があるものと考えられた。そして、運動時の心負荷軽減、心事故予防につながる可能性が示唆された。また、ACC/AHAガイドライン^{16,17)}によると、class IはACE阻害薬が有効であることが知られているが、それに含まれない軽症群であっても交感神経刺激心拍反応という細かな指標を用いることで、ACE阻害薬の有用性を判定することができるものと考えられた。

本研究で、3ヵ月後に対照群の交感神経刺激心拍反応がリシノプリル投与群のそれと差がない結果となった。これは、対照群の心機能障害の程度が比較的軽度であったため、短期間のうちに交感神経刺激心拍反応が改善したものと考えられた。

本研究の限界は、群分けが前向きで無作為割り付けの二重盲検研究ではない点である。本研究は、学内倫理委員会により了承を得て、文書により承諾の得られた連続25症例を前向きにリシノプリル投与群としたが、同時期のACE阻害薬と遮断薬を内服していない患者50例のうち、身長、体重、最高クレアチンキナーゼ値、左室駆出分画、冠動脈有意狭窄病変枝数をマッチングさせた40例を後ろ向きに対照群と設定し、2群を群分けした。バイアスが入らないよう1ヵ月の時点での呼吸商や酸素摂取量、血漿BNP濃度に

についても検討し、両群間で差がないことから、心機能は同等であると考えられたため、本研究を継続することとなった。

結 論

心筋梗塞後早期におけるACE阻害薬投与は、交感神経刺激心拍反応を発症1ヵ月以内の早期に改善させる作用があると考えられた。

要 約

目 的: 左室収縮不全患者では交感神経刺激心拍反応が減弱することが知られているが、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬投与が心筋梗塞後の心拍反応に及ぼす影響は不明な点が多い。本研究はACE阻害薬による心機能改善が、心拍反応にどのように影響するかを検討したものである。

方 法: 対象は 遮断薬を内服していない急性心筋梗塞患者65例のうち、リシノプリル非投与群40例(平均年齢 57.7 ± 7.6 歳)を対照群とし、リシノプリル投与群の25例(平均年齢 60.2 ± 10.7 歳)との2群間で、発症1ヵ月後と3ヵ月後にramp法によるトレッドミル心肺運動負荷試験を施行し、嫌気性代謝閾値、最高酸素摂取量、安静時および最高運動時の心拍数(HR)を測定した。肘静脈からの採血により、血漿ノルエピネフリン(NE)濃度と脳性Na利尿ペプチド(BNP)濃度を測定した。各項目の[安静時値 - 最高運動時値](値)と、NEについては[(最高運動時値 - 安静時値)安静時値 $\times 100\%$ NE]を算出した。交感神経刺激心拍反応の指標として HR/% NEを用いた。

結 果: 心筋梗塞発症1ヵ月後の嫌気性代謝閾値は対照群15.9、投与群16.3 ml/min/kg、最高酸素摂取量はそれぞれ25.1、24.6 ml/min/kg、血漿BNP濃度は56.7、68.3 pg/dlで差はなく、両群の心機能は同等と考えられた。HRは対照群71.2、投与群69.6/minで差はなく、% NEはそれぞれ $9.3 \pm 4.4\%$ 、 $5.7 \pm 2.8\%$ で、投与群が有意に低値($p < 0.01$)を示した。HR/% NEについては、1ヵ月後では対照群 8.7 ± 3.5 、投与群 15.2 ± 8.5 /min/%で、投与群が有意に高値($p < 0.01$)を示した。一方、3ヵ月後では、対照群 10.7 ± 7.9 、投与群 14.0 ± 9.7 /min/%となり、有意差は消失した。

結 論: 以上より、ACE阻害薬は心筋梗塞後の交感神経刺激心拍反応を早期に改善させる作用があると考えられた。

J Cardiol 2000; 36(4): 221 - 229

文 献

- 1) Cohn JN: The sympathetic nervous system in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; **14**(Suppl 5): S57 - S61
- 2) Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN: Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1659 - 1666
- 3) Leimbach WN Jr, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL: Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; **73**: 913 - 919
- 4) Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS: Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: Evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1125 - 1134
- 5) Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH: Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: Role of postsynaptic α -adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; **80**: 314 - 323
- 6) Denniss AR, Marsh JD, Quigg RJ, Gordon JB, Colucci WS: α -adrenergic receptor number and adenylate cyclase function in denervated transplanted and cardiomyopathic human hearts. *Circulation* 1989; **79**: 1028 - 1034
- 7) Bristow MR, Ginsbrug R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and α -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; **307**: 205 - 211
- 8) Patten RD, Kronenberg MW, Benedict CR, Udelson JE, Kinan D, Stewart D, Yusuf S, Smith JJ, Kilcoyne L, Dolan N, Edens TR, Metherall J, Konstam MA: Acute and long-term effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, on adrenergic activity and sensitivity during exercise in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 1997; **134**: 37 - 43
- 9) St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moye LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S, Menapace FJ, Parker JO, Lewis S, Sestier F, Gordon DF, McEwan P, Bernstein V, Braunwald E, for the SAVE investigators: Quantitative two-dimensional

J Cardiol 2000; 36: 221 - 229

- echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; **89**: 68 - 75
- 10) Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, Howe DM, Kilcoyne L, Metherall J, Benedict C, Yusuf S, Pouleur H, for the SOLVD investigators: Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992; **86**: 431 - 438
 - 11) ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; **97**: 2202 - 2212
 - 12) The SOLVD Investigators: Effect on enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 293 - 302
 - 13) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**: 2020 - 2027
 - 14) American College of Sports Medicine: Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 3rd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986
 - 15) The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology: Acute myocardial infarction: Pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; **17**: 43 - 63
 - 16) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russel RO, Smith EE Jr, Weaver WD: ACC/AHA guidelines for the management of the patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practical Guideline(Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1328 - 1428
 - 17) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith EE, Weaver WD, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Smith SC Jr: 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; **100**: 1016 - 1030
 - 18) Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, Gersh BJ, Gotto AM, Gould KL, Greenland P, Grundy SM, Hill MN, Hlatky MA, Houston-Miller N, Krauss RM, LaRosa J, Ockene IS, Oparil S, Pearson TA, Rapaport E, Starke RD, the Second Prevention Panel: Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; **92**: 2 - 4
 - 19) Fallen EL, Cairns J, Dafoe W, Frasura-Smith N, Genest J Jr, Massel D, Peretz D, Tremblay GJL, Williams WL: Management of the postmyocardial infarction patients: A consensus report: Revision of 1991 CCS guidelines. *Can J Cardiol* 1995; **11**: 477 - 486
 - 20) Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL, Gaziano JM, Buring JE: Adjunctive drug therapy of acute myocardial infarction: Evidence from clinical trials. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1660 - 1667
 - 21) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115 - 1122
 - 22) Kohlmann O Jr, Bresnahan M, Gavras H: Central and peripheral indices of sympathetic activity after blood pressure lowering with enalapril(MK-421) or hidralazine in normotensive rats. *Hypertension* 1984; **6**(Suppl): -1 - -6
 - 23) Goldsmith SR, Hasking GJ, Miller E: Angiotensin and sympathetic activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1107 - 1113
 - 24) Cody RJ, Franklin KW, Kluger J, Laragh JH: Sympathetic responsiveness and plasma norepinephrine during therapy of chronic congestive heart failure with captopril. *Am J Med* 1982; **72**: 791 - 797
 - 25) The SOLVD Investigators: Studies of left ventricular dysfunction(SOLVD): Rationale, design and method: Two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1990; **66**: 315 - 322