

Hafif ve Orta Dereceli Hipertansiyonda Silazapril ve Amlodipin'in Sol Ventrikül Kütlesi ve Diastolik Fonksiyonlarına Etkileri

THE EFFECT OF CILAZAPRIL AND AMLODIPINE ON LEFT VENTRICULAR MASS AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE HYPERTENSION

Emrullah BAŞAR*, Ali Sezer APAK**, Ali ERGİN***, Namık Kemal ERYOL****, Servet ÇETİN*****, Ahmet Hulusi KÖKER*****

* Yrd.Doç.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
** Uz.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
*** Doç.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
**** Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
***** Prof.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, KAYSERİ

ÖZET

Bu çalışma, hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyon tanısı konmuş 30 hastada, cilazapril ve amlodipinin sol ventrikül büyüklüğü ve diastolik fonksiyonu üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya alınan 30 hasta ranaomize olarak iki gruba ayrıldı ve çalışma öncesi ventrikül büyüklükleri, diastolik parametreleri ekokardiyografi ile değerlendirildi. Ayrıca kan basınçları ve nabız atım sayıları belirlendi. Birinci gruba cilazapril (2.5 mg/gün) ve ikinci gruba amlodipine (5 mg/gün) 6 ay süreyle verildi. Her iki grubun ekokardiyografik ölçümleri ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda yapıldı. Kan basınçları ise her ay ölçüldü.

Her iki grupta, sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0.001$). Hem cilazapril hem de amlodipin grubunda sol ventrikül hacminde küçülme oldu ($p<0.01$, $p<0.05$) ve E/A oranı belirgin olarak düştü ($p<0.001$, $p<0.01$). Cilazapril amlodipinden daha belirgin olarak sol ventrikül hacmini düşürdü ve diastolik fonksiyonlarını düzeltti. Her iki grupta da kalp hızında anlamlı değişiklik olmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak her iki ilaç da kan basıncını etkin bir şekilde düşürmekte, sol ventrikül kütlesini küçültmekte ve hipertansif hastalarda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını düzeltmektedir.

Anahtar Kelimeler: Silazapril, Amlodipin, Esansiyel hipertansiyon

T Klin Kardiyoloji 1995,8:28-32

Geliş Tarihi: 14.11.1994

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Emrullah BAŞAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, KAYSERİ

ŞBu çalışma X. Kardiyoloji Kongresinde (1-4 Ekim 1994) İzmir'de tebliğ edilmiştir.

SUMMARY

This study was carried out in 30 patients who had mild to moderate essential hypertension to investigate the effect of cilazapril and amlodipine on left ventricular mass and diastolic function.

Thirty patients were randomly divided into two groups and their ventricular mass, diastolic parameters were assessed by echocardiography. Their blood pressures and heart rates were measured. Then, the patients in the first group received cilazapril (2.5 mg/daily), and in the second group received amlodipine (5 mg/daily) for six months. In both groups echocardiographic measurements were taken at the second, fourth, and sixth month of the study, and the blood pressures were measured monthly.

In both groups, there was a significant reduction in the systolic and diastolic blood pressure ($p<0.001$). In both the cilazapril and the amlodipine group, the left ventricular mass decreased ($p<0.01$, $p<0.05$, respectively) and E/A ratio increased significantly ($p<0.001$, $p<0.01$, respectively). Cilazapril was more effective than amlodipine to reduce left ventricular mass and to improve diastolic function. The heart rate did not change significantly in both groups ($p>0.05$).

In conclusion both cilazapril and amlodipine are effective drugs not only to decrease the blood pressure, but also to reduce the left ventricular mass and to improve left ventricular diastolic function in hypertensive patients.

Key Words: Cilazapril, Amlodipine, Essential hypertension

TKlin Cardiol 1995, 8:28-32

Sol ventrikül hipertrofinin klinik önemi son yıllarda çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (1-8). Genellikle hipertansiyona karşı bir uyum mekanizması olarak gelişen sol ventrikül hipertrofinin mortalite ve morbiditeye etkisi iyi bilinmektedir. Hipertansiyonda diastolik fonksiyonlar, sol ventrikül hipertrofi gelişmeden de

bozulabilir (9,10). Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların sadece kan basıncını azaltması değil aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisini geriletmesi de istenmektedir (3). Ancak kan basıncında düşmeye neden olan her ilaç sol ventrikül hipertroffisinde gerileme yapmamaktadır. Günümüzde kullanımı kolay antihipertansiflere yönelim vardır. Ülkemizde de son yıllarda çok sayıda antihipertansif ilaç kullanıma girmiştir. Bu çalışmada günde tek doz kullanılan silazapril ve amlodipinin altı aylık bir sürede kan basıncı, sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül diastolik fonksiyonlarına etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Aralık 1991-Eylül 1993 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğinde hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyon tanısı konulan 30 hasta çalışmaya alındı. Şidatli hipertansiyonlar, ortostatik hipertansiyonlular, düzenli antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar, düzenli kontrollere gelemeyeceğini bildirenler, 35 yaş altı ve 65 yaş üstünde olanlar, başka bir hastalıktan dolayı devamlı ilaç kullananlar, koroner arter hastalığı olanlar, kalp yetmezliği ve kapak hastalığı olanlar, hipertiroidi ya da hipotiroidisi olanlar, belirgin kilo kaybı tarif edenler, diabetes mellitusu olanlar, net ekokardiyografik görüntü alınamayanlar, perikardiyal efüzyonu olanlar, ventrikül duvar hareketi bozulmuş olanlar, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olanlar çalışma dışı tutuldu. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 2.5 mg/gün cilazapril, ikinci gruba 5 mg/gün amlodipin verildi. Bir ay sonraki kontrolde diastolik kan basıncının 10 mmHg'dan daha az düşme olan silazapril grubunda iki hastada, amlodipin grubunda üç hastada doz iki katına çıkıldı. Hastalarda kan basıncı ölçümleri her ay, ekokardiyografik ölçümler başlangıçta, ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda yapıldı. Hastaların çalışma boyunca aynı kiloda kalmaları sağlandı. Kan basıncı ölçümleri hasta 15 dakika yatar veya oturur durumda bekletildikten sonra sağ kol-dan ölçüldü. Ekokardiyografik ölçümler Toshiba SSH 140A cihazıyla 2.5 MHz'lik transduser kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül M-Mode ile parasternal uzun ekseninde Penn metodu (11) ile ölçüldü ve sol ventrikül kitlesi Troy formülü ile hesaplandı (12). Sol ventrikül diastolik fonksiyonu için transmitral diastolik erken (E) ve geç (A) akımları ve E/A oranı ölçüldü. E/A oranı <1 olanlar diastolik fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi, istatistiksel değerlendirmelerde non-parametrik Wilcoxon ve Mann Whitney U testi ve Regresyon korrelasyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 olması halinde anlamlı kabul edildi.

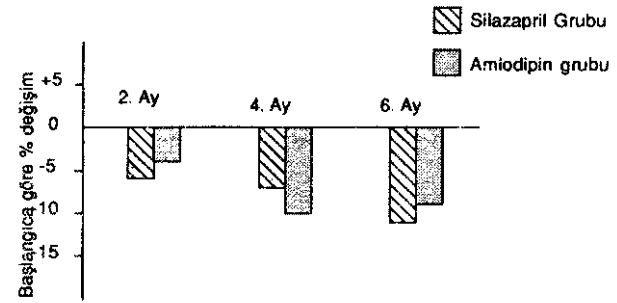
BULGULAR

Çalışma başlangıcında hastaların özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Altı aylık takip sonunda cilazapril grubunda sistolik kan basıncı 169.20±8.38 mmHg'dan 145.42±7.04 mmHg'ya (p<0.001), diastolik kan basıncı

Tablo 1. Çalışma başlangıcında hasta özellikleri*

	CSİlazapril grubu	Amlodipin grubu
Hasta sayısı	15	15
Yaş ortalaması	53.4±7.38	52.4±7.6
Yaş dağılımı	36-60	37-62
Cinsiyet		
Erkek	6	5
Kadın	9	10
Hipertansiyon süresi		
Ortalama	45.3±32.3	51.2±31
Süre dağılımı (ay)	8-103	10-96
Vücut ağırlığı (Kg)	79.2±12.7	79.9±14.1

*Farklar istatistik! olarak anlamlı değildir.



Şekil 1. Sol ventrikül kitlelerindeki % değişim.

106.63±4.32 mmHg'dan 86.30±7.39 mmHg'ya (p<0.001) geriledi. Amlodipin grubunda sistolik kan basıncı 172.81±7.85 mmHg'dan 146.52±6.79 mmHg'ya (p<0.001), diastolik kan basıncı 108.38±4.13 mmHg'dan 86.18±5.94 mmHg'ya (p<0.001) düştü. Altı aylık takip sırasında sol ventrikül kitlesi silazapril grubunda 252.0±55 gr'dan, 223.2±45 gr'a (p<0.01), amlodipin grubunda 250.2±62 gr'dan 229.3±61 gr'a (p<0.05) geriledi. E/A oranı silazapril grubunda 0.92±0.16'dan 1.15±0.25'e (p<0.001), amlodipin grubunda 0.95±0.2'den 1.11±0.16'ya (p<0.01) yükseldi. Sol ventrikül kitlelerindeki değişiklik Tablo 2'de, kitlelerdeki % değişim Şekil 1'de görülmektedir.

Takip boyunca E ve A dalga velosite değerleri Tablo 3'de, E/A oranı Tablo 4'de gösterildi. Her iki grupta da altı ayın sonunda kalp hızında ve vücut ağırlığında anlamlı değişiklik olmadı.

TARTIŞMA

Kontrol edilmeyen hipertansiyon tüm sebeplere bağlı mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (13-15). Hipertansiyon mücadelesindeki başarıya paralel olarak koroner kalp hastalığında ve serebrovasküler olaylara bağlı mortalitede belirgin azalmalar olmaktadır (16,17). Diastolik kan basıncındaki 5-6 mmHg'lık bir düşme bile

Tablo 2. Sol ventrikül kitleleri

	Başlangıç	ikinci ay	Dördüncü ay	Altıncı ay
Silazapril grubu (gr)	252.0±55	238.4±48	234.7±48	223.2*45"
Amlodipin grubu (gr)	250,2±62	241.6±62	227.9±55*	229,3±61*
*p<0.05 (Başlangıca göre)	**p<0.01 (Başlangıca göre)			

Tablo 3. E ve A dalga velositelerindeki değişim

	Başlangıç	ikinci ay	Dördüncü ay	Altıncı ay
E dalgası (m/sn)				
Silazapril grubu	0.7±0.1	0.8-0.1	0.8+0.1	0.8±0.1*
Amlodipin grubu	0.8±0,1	0.9+0.1	0.8±0.1	0.8--0.1
A dalgası (m/sn)				
Silazapril grubu	0.8+0.1	0.8±0.1	0.7±0.1*	0.7±0.1*
Amlodipin grubu	0.8+0.1	0.9:0.1	0.8±0.1*	0.7*0.1"
*p<0.05 (Başlangıca göre)	**p<0.01 (Başlangıca göre)			

Tablo 4. Takip boyunca E/A oranındaki değişim

	Başlangıç	İkinci ay	Dördüncü ay	Altıncı ay
E/A oranı				
Silazapril grubu	0.9±0.2	1 s.0.2*	1.1 ±0.2"	1.2:0.3***
Amlodipin grubu	1+0.2	1+0.2	1.1 ±0.2»	1.1 ±0.22"
*p<0.05 (Başlangıca göre)	"p<0.01 (Başlangıca göre)		***p<0.001 (Başlangıca göre)	

koroner kalp hastalığı insidensini %20 azaltmaktadır (17). Hem silazaprilie (18-20) hem de amlodipinle (21) kan basıncının başarı ile kontrol edildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 6 ayın sonunda diastolik kan basıncında silazaprilie %18.8'lik, amlodipinle %20.3'lük bir azalma sağlanmıştır.

Her iki grupta da kalp hızında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Aynı ilaçlarla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar rapor edilmiştir (18,19,21).

Antihipertansif tedavinin amacı yalnızca kan basıncını düşürmek değildir. Sol ventrikül hipertrofisini gerilemesi ve bozulmuş diastolik fonksiyonları düzeltmesi antihipertansif tedavide istenen hususlardır (2,3,22). Sol ventrikül hipertrofisi olanlarda olmayanlara göre mortalite daha yüksek bulunurken (1), antihipertansif tedavi ile hipertrofinin azaltılması kardiyovasküler olayları, aritmi sıklığını ve koroner akım rezervinde düzelmeyi de beraberinde getirmektedir (4-8). Dietz ve arkadaşları silazaprilie 6 ayda sol ventrikül kitlesinde %30 azalma sağlarken (20), Sanchez ve arkadaşları 11 aylık sürede %12'lik bir gerileme elde etmişlerdir (19). Her iki çalışmada da kitle azalması kan basıncı azalması ile bağlantılı bulunmuştur. Sağkan ve arkadaşları (23) 2 aylık takiplerinde, Usal ve arkadaşları (18) 6 aylık takiplerinde sol ventrikül kitlesinde anlamlı azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da silazaprilie 6 ayda sol ventrikül kitlesinde %11.5'lik bir azalma sağlanmıştır.

Semiz ve arkadaşları 27 esansiyel hipertansiyonlu hastaya 8 hafta süreyle amlodipin vererek sol ventrikül kitlesinde anlamlı azalma olduğunu rapor etmişlerdir (24), Bizim çalışmamızda ise ikinci ay sonunda amlodipinle kitlede istatistiksel olarak anlamlı azalma gelişmezken, dördüncü aydan itibaren anlamlı azalma meydana geldi ve 6. ayın sonunda sol ventrikül kitlesinde %9 oranında azalma oldu. İki ilaç karşılaştırıldığında silazaprilie kitlede azalma amlodipine göre daha fazlaydı. Silazaprilie istatistiksel olarak anlamlı azalma 6. ayın sonunda sağlanırken amlodipinle 4. aydan itibaren anlamlı azalma sağlandı.

Usal ve arkadaşları 6 aylık takipte silazaprilie diastolik fonksiyonlarında düzelmeye olduğunu bildirmişlerdir (18). Buna karşılık Sağkan ve arkadaşları 8 haftalık takipte silazaprilie sol ventrikül kitlesinde azalmaya rağmen diastolik fonksiyonlarda düzelmeye olmadığını bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda da silazaprilie 2. aydan başlayarak sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında giderek artan oranda bir düzelmeye kaydedildi.

Hipertansiyonda E veya A velositesinin hangisinin önemli olduğu tartışmalıdır (25,26). Pasierski A dalgasının daha sensitif olduğunu bildirmiş (26), Goldberg ise E dalgasının azaldığını A dalgasının arttığını rapor etmiştir (27). Ventrikül doluşundaki anormallik üç nedene bağlanmaktadır. Birincisi, basınç yükü altındaki kardio-

sitlerin azalmış ATP düzeyi ve değişmiş kalsiyum kinetiği sonucu relaksasyonunun güçleşmesi, ikincisi artmış kollagen içeriği sonucu miyokard elastikiyetinin azalması, üçüncüsü koroner kan akımındaki değişimin ventrikül elastikiyetini olumsuz etkilemesidir (28), ACE inhibitörleri ile ardyükün azaltılması yanında kollagen sentez hızı ve içeriği azalmaktadır (5,29). ACE inhibitörleri basınç yükü değişmeye bile kollagen içeriğini azaltmaktadır (30). Diastolik fonksiyonların erken dönemde düzelmemesinden kollagen yarı ömrünün uzun olması sorumlu tutulmaktadır (31). Hipertrofi ile sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki açık değildir. Örneğin sporcularda hipertrofinin varlığına rağmen E/A oranı normal sınırlarda iken, yaşlılarda hipertrofi olmadan da E/A oranı bozulmaktadır (32). Literatürde ventrikül kitlesinin diastolik fonksiyonlara etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (26,33,34). Bizim çalışmamızda silazaprii grubunda sol ventrikül kulesindeki anlamlı azalmadan 4 ay önce E/A oranı düzelirken, amlodipin grubunda E/A oranındaki düzelme kitledeki azalmaya paralel olarak 4. ayda gelişti. Silazaprii grubundaki erken düzelme literatürde de belirtildiği gibi (30), ACE inhibitörlerinin kollagen sentezine etki ederek kitle azalmadan da diastolik fonksiyonları düzeltmesine bağlı olabilir.

Araştırmacılar sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında amlodipin alan hastalarda 8 haftalık takipte E dalgasında anlamlı artış bulmuşlar, A dalgasında değişme gözlememişlerdir (24). Bizim çalışmamızda ise amlodipin grubunda A velositesindeki azalma 4. ayda anlamlı hale gelirken, E dalgasındaki artış 6. ayda bile anlamlı olarak değişmedi. Amlodipin ve silazapriilin sol ventrikül diastolik fonksiyonlarına etkisi karşılaştırıldığında 6. ayın sonunda silazapriille hem E dalgası artmış, hem de A dalgası azalmıştır. Amlodipinle ise anlamlı değişikli sadece A dalgasında gözlenmiştir. Diastolik fonksiyonlarda düzelme silazapriille ikinci ayda başlarken, amlodipinle 6 ayda anlamlı düzelme gözlenmiştir.

Bu bulgularla her iki ilacın da sol ventrikül kitlesi ve diastolik fonksiyonları üzerine olumlu etkisi olmakla birlikte; silazapriilin hem sol ventrikül kitlesinin azaltılmasında hem de diastolik fonksiyonların düzeltilmesinde amlodipine göre daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 26:4-11.
2. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Reversing cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322:1388-89.
3. Tarazi RC, Fröhlich ED. Is reversal of cardiac hypertrophy a desirable goal of antihypertensive therapy? *Circulation* 1987; 75(Suppl 1):113-7.
4. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Iaragh JH, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predicts risk in essential hypertension. *Circulation* 1990; 82 (Suppl): 29.
5. Brilla CG, Janicki JS, Weser KT. Cardioreparative effects of isinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1771-79.
6. Clozel JP, Powell JS. Kuhn H, Müller RKM, Hefti F and Baumgartner HR. Vascular protection with Cilazapril. *Drugs* 1991; 41 (Suppl 1):62-7.
7. Magrini F, Shimizu M, Roberts N, Fouad FM, Tarazi RC, Zanchetti A. Converting-enzyme inhibition and coronary blood flow. *Circulation* 1987; 75(Suppl1):168-74.
8. Schneider RE, Messerli FH, Sturgill D, Garavaglia GE. Nunez BD. Cardiac performance after reduction of myocardial hypertrophy. *Am J Med* 1989; 87:22-7.
9. Dresinski GR, Fröhlich ED, Dunn FG et al. Diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: Atrial emptying index. *Am J Cardiol (Abstract)* 1981; 47:469.
10. Inouye I, Massie B, Loge D et al. Abnormal left ventricular filling: An early finding in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53:120-6.
11. Devereux RB, Relchec N. Echocardiography determination on left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55:813-8.
12. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972; XLV:602-11.
13. Joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
14. Joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The 1984 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144:1045-57.
15. Joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The 1988 report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148:1023-38.
16. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335:827-38.
17. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335:765-74.
18. Usai A, Acartürk E. Cilazapriilin sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi. *Türk Kardiol Dein Ars* 1993; 21:169-73.
19. Sanchez RA, Traballi CA, Marco EJ, Cianciulli T, Giannone CA, Ramirez AJ. Long term evaluation of Cilazapril in severe hypertension. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6B):56-60.
20. Dieu R, Haberboch W, Osterziel KJ, Forderer T, Busch C. Reparative effects of ACE inhibitors on the heart. *Klin Wochenschr* 1992; 69(Suppl 29P): 16-24.
21. Englert R, Beressem P, von Manteuffel E, Stafunsky M, Kramar M. Amlodipine compared to nitrendipine for the treatment of mild to moderate hypertension. *Abstract Postgrad Med J* 1991; 67 (Suppl 5P):35-7.

22. Erdem C, Çetinarslan B, Ulusoy Ş, Komsuoğlu B. Sol ventrikül hipertrofisi. *T Kürt Kardiyoloji* 1993; 6:142-9.
23. Sağkan O, Yeşildağ O, Demircan C, Örnek E, Yalçıntaş Ü. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda silazaprilin sol ventrikül kitlesi ve diastolik fonksiyonlarına etkisi. *T Klin Kardiyoloji* 1993; 6 (Hipertansiyon eki 2):48-52.
24. Semiz E, Yalçınkaya S, Ersel F, Sancaktar O, Değer N. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda amlodipinin sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları üzerine etkisi. *MN Kardiyoloji* 1994; 1:45-51.
25. Covell JW. Factors influencing diastolic function. *Circulation* 1990; 81 (Suppl III):155-8.
26. Pasierski T, Miskiewicz ZC, Pearson AC. Factors influencing transmitral flow velocity in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 1991; 122:1101-07.
27. Goldberg SJ, Allen MD, Marx GR. Performance of a normal examination and normal findings doppler echocardiography, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988: 50-3.
28. Oliveri R. Effects of different antihypertensive drugs on left ventricular function. *Drugs* 1988; 35(Suppl 6):83-9.
29. Sen S. Regression of cardiac hypertrophy. *Am J Med* 1983; 26:87-93.
30. Frohlich ED, Sasaki O. Dissociation of changes in cardiovascular mass and performance with angiotensin-converting enzyme inhibitors in wister-kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16(Suppl 6): 1492-99.
31. Fouad FM, Slominski MJ, Tarazi RC, Gallagher JH. Alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1983; 51:161-4.
32. Sartori MP, Quinones MA, Kuo LC. Relation of Doppler-derived left ventricular filling parameters to age and radius/thickness ratio in normal and pathologic states. *Am J Cardiol* 1987; 59:1179-82.
33. Szlachcic J, Tubau JF, O'Kelly B, Massie BM. Correlates of diastolic filling abnormalities in hypertension: A Doppler echocardiographic study. *Am Hert J* 1990; 120:386-92.
34. Shahi M, Tohm S, Poulter N, Sever PS, Foale RA. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet* 1990; 336:458-61