

만성 승모판폐쇄부전 환자에서 Angiotensin전환효소억제제의 장기투여 효과*

서울대학교 의과대학 내과학교실

연태진 · 오병희 · 조영석 · 황경국 · 박대균 · 채인호 · 김효수
손대원 · 김철호 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Effects of Long-term Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Administration in Chronic Mitral Regurgitation

Tae-Jin Youn, M.D., Byung-Hee Oh, M.D., Young-Seok Cho, M.D.,
Kyoung-Kook Whang, M.D., In-Ho Chae, M.D., Dae-Geun Park, M.D.,
Hyo-Soo Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D., Chul-Ho Kim, M.D.,
Myoung-Mook Lee, M.D., Youg-Bae Park, M.D., Yun-Shik Choi, M.D.,
Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background : Vasodilators including angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI) have been suggested to reduce left ventricular volume and to improve left ventricular performance in patients with moderate to severe regurgitant valvular heart diseases. However, long-term effects of angiotensin converting enzyme inhibitor upon left ventricular size and function in asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic mitral regurgitation remain to be elucidated.

Materials and Methods : Forty five patients with moderate to severe chronic mitral regurgitation on echocardiography and mild or no symptoms were studied. Serial changes of left ventricular dimension and ejection fraction were analyzed retrospectively using M-mode echocardiography in patients treated with ACEI(ACEI group, n=21) and in patients treated with other medications except ACEI or with no medication(non-ACEI group, n=24).

Results : The mean duration of follow-up was 30 ± 15 months. ACEI group showed trends of decreasing left ventricular end-systolic dimension(LVESD) and left ventricular end-diastolic dimension(LVEDD) and a trend of increasing ejection fraction(EF), though statistically insignificant when compared to those of before-treatment or non-ACEI group. In patients with larger initial LVESD(> 35 mm), LVEDD was reduced(the percent changes of LVEDD 2 and 3 years after ACEI treatment were -4.2% and -4.4%) that was significantly different from those of non-ACEI group($+3.4\%$ and $+3.4\%$ each)($p < 0.05$). In patients with larger initial LVEDD(> 60 mm), the percent changes of LVEDD 2 and 3 years after ACEI treatment were -4.9%

*이 연구는 1995년 서울대학교병원 지정진료연구비의 일부 보조에 의한 결과임.

and -5.8%, and in patients with initial EF less than 60%, the percent change of LVEDD 2 years after ACEI treatment was -5.7%. Those changes were also statistically significant compared to those of non-ACEI group ($p < 0.05$ each).

Conclusions : In mildly symptomatic chronic mitral regurgitation patients, especially whose left ventricular dimension is increased, long-term ACEI therapy seems to be effective in preventing left ventricular dilatation or in reducing left ventricular volume and such therapy may have a beneficial effect on the natural history of such patients.

KEY WORDS : Angiotensin converting enzyme inhibitor · Mitral regurgitation · Left ventricular volume.

서 론

승모판폐쇄부전 환자에서 nitroprusside나 hydralazine과 같은 혈관확장제를 투여하여 후부하를 감소시킴으로써 승모판을 통해 역류분율의 감소, 전방 심박출량의 증가 및 좌심실 용적의 감소를 기대할 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. 그러나 이들 약제중 일부는 투여방법의 문제나 부작용으로 인하여 지속적인 사용이 어려운 경우가 많으며 일부 약제는 내성이 유도되어 장기 투여시 지속적인 효과를 거둘 수 없는 경우도 있으며, 또한 증상이 경미한 환자에서의 역할에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

Angiotensin전환효소억제제는 동맥 및 정맥에 모두 작용하는 혈관확장제로 근래 만성심부전 환자의 치료에 일차적으로 선택되는 약제이며⁴⁾ 증상이 없는 좌심실 기능 저하 환자에서도 심부전의 발병을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다⁵⁾.

그러나, 폐쇄부전성 심장판막질환에서의 Angiotensin전환효소억제제의 역할에 대해서는 알려져 있는 바가 많지 않다. Wisenbaugh등⁶⁾은 뉴욕기능분류 2도 이하의 만성 승모판폐쇄부전 환자에서 captopril 투여 6개월 후 좌심실 수축말기 내경, 확장말기 내경 및 박출계수의 유의한 변화를 관찰할 수 없다고 보고하였고 Schon등⁷⁾은 quinapril 투여 12개월 후 좌심실 수축말기 내경과 확장말기 내경이 유의하게 감소한다고 보고하였다. 이와 같이 증상이 경미한 만성 승모판폐쇄부전 환자에서의 angiotensin전환효소억제제 투여 효과에 관한 연구들은 그 추적 관찰 기간이 6개월에서 12개월로 비교적 단기간의 변화를 살펴보았으며, 그 결과도 연구자에 따라 차이가 있다. 국내에는 성 등⁸⁾에 의한 폐쇄부

전성 심장판막질환에서 captopril의 설하투여에 따른 급성기 혈액학적 변화에 대한 연구는 있었으나, angiotensin전환효소억제제의 장기 투여의 효과에 대한 연구는 없는 실정이다. 이에 저자들은 증상이 없거나 경미한 만성 승모판폐쇄부전 환자에서 angiotensin전환효소억제제의 장기 투여가 좌심실 용적 및 좌심실 수축기능에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 1991년 5월부터 1995년 8월까지 서울대학교병원 내과를 방문하여 이학적 검사 및 심초음파검사를 통해 만성 승모판폐쇄부전으로 진단받은 환자 중, 다른 판막질환이 동반되어 있지 않으며, 노작성 호흡곤란 증상의 정도가 뉴욕기능분류(NYHA)상 1도 또는 2도이고, Doppler 심초음파도에서 중등도 이상의 승모판폐쇄부전을 보이며, 이후 1년 간격으로 주기적 심초음파검사를 시행한 45명의 환자를 대상으로 시행하였다. 선천성 심질환이 있거나, 허혈성 심질환이나 일차성 심근병증에 의한 승모판폐쇄부전일 경우는 연구에서 제외되었으며, 심초음파도로 측정한 승모판막 면적이 2.0cm^2 이하인 승모판협착증이 동반된 경우, 혹은 Doppler 심초음파도에서 중등도이상의 대동맥판폐쇄부전이나 경대동맥판막 압력차가 25mmHg 이상인 대동맥판협착증이 동반된 경우에도 대상에서 제외하였다.

대상 환자를 angiotensin전환효소억제제를 사용한 군(ACEI)과 약물투여를 하지 않았거나 angiotensin전환효소억제제 이외의 약제를 사용한 군(비ACEI군)으로 나누어, 진단시 및 이후 1년마다 시행한 경흉부심초음파도(M형)에서 American Society of Echocardiography의 기준에 의거하여 좌심실의 수축말기 내경, 확장

말기 내경 및 박출계수를 측정하였고, 각 환자에서 진단 당시의 기저치와 비교한 변화량(percent change)을 구하였다.

각 측정치는(평균±표준편차)의 형식으로 표현하였으며, 각 군에서 변화량의 비교는 ANOVA test를 시행하였고, 두 군 사이의 비교는 t-test와 Wilcoxon rank sum test를 이용하였다.

결 과

대상 환자 45명의 평균 추적관찰기간은 30±15개월(범위 12~48개월)이었다. ACEI군은 모두 21명으로 enalapril(10~20mg/일)을 투여한 환자가 18명이었고 captopril(37.5~75mg/일)을 투여한 환자는 3명이었다. 이들중 11명에서는 angiotensin전환효소억제제만을 사용하였으며, angiotensin전환효소억제제와 함께 digoxin과 이노제의 병합요법을 시행한 환자는 4명이었고, angiotensin전환효소억제제와 이노제를 병합 투여한 환자는 6명이었으며, digoxin을 병합 투여한 환자는 1명이었다. 24명의 비ACEI군중 digoxin과 이노제를 투여한 환자는 4명, prazosin과 이노제를 투여한 환자는 5명, calcium channel blocker를 사용한 환자는 3명이었고, 약제투여 없이 규칙적인 추적관찰을 받은 환자는 12명이었다(Table 1).

초진시 평균 연령, 수축기 및 이완기 혈압, 맥박수는 ACEI군과 비 ACEI군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 좌심실 수축말기 내경 및 확장말기 내경은 ACEI군에서 각각 40.4±7.6mm 및 63.1±7.4mm로 비ACEI군에서의 37.6±3.7mm 및 61.5±4.9mm와 비교하여 약간 증가되어 있는 경향을 보였고, 박출계수는 ACEI군에서 58.9±8.9%로 비ACEI군에서의 62.3±6.6%에 비해 감소되어 보였으나 두 군 사이에 통계학적

유의성은 없었다(Table 2).

ACEI군에서 1년, 2년 및 3년 후 좌심실 수축말기 내경의 변화량은 각각 -3.3%, -3.9% 및 -5.4%이었고(Fig. 1), 좌심실 확장말기 내경의 변화량은 -2.1%, -4.1% 및 -3.5%로(Fig. 2) 그 내경이 점차 감소하는 경향을 보였으나 기저치와 비교하거나, 비ACEI군에서 좌심실 수축말기 내경의 변화량인 +1.4%, +2.7% 및 +1.3%와 좌심실 확장말기 내경의 변화량인 +0.6%, 1.7% 및 +1.1%와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이는 없

Table 2. Comparison between ACEI group and Non-ACEI group

	ACEI group (n=21)	Non-ACEI group (n=24)
Age(yr)	34 ±16	36 ±18
male : female	8 : 13	12 : 12
Duration of F/U(mo)	29 ±15	30 ±16
Systolic BP(mmHg)	134 ±26	132 ±21
Diastolic BP(mmHg)	83 ±17	78 ±13
Heart rate(bpm)	79 ±14	76 ±9
LVSED(mm)	40.4±7.6	37.6±3.7
LVEDD(mm)	63.1±7.4	61.5±4.9
EF(%)	58.9±8.9	62.3±6.6

p > 0.05 each other

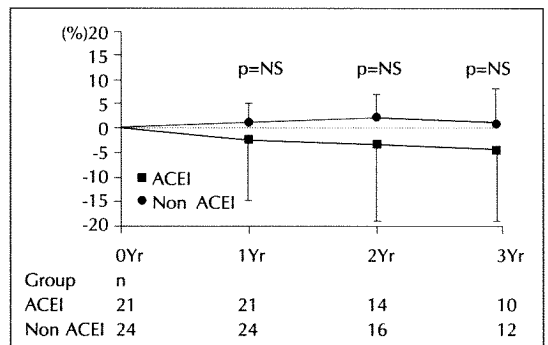


Fig. 1. Percent changes of end-systolic dimension.

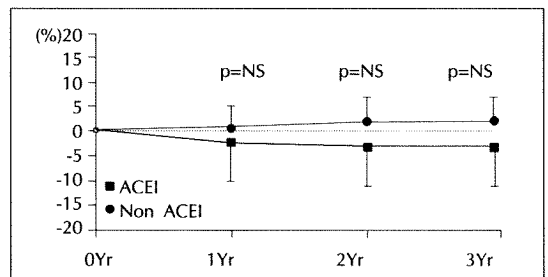


Fig. 2. Percent changes of end-diastolic dimension.

Table 1. Drug medication

	ACEI group (n=21)	Non-ACEI group (n=24)
Enalapril(10 - 20mg/day)	18	
Captopril(37.5 - 75mg/day)	3	
Prazosin & Diuretics		5
Digoxin & Diuretics		4
Calcium channel blockers		3
No medication		12

었다. 박출계수는 ACEI군에서 1년, 2년 및 3년 후 각각 +5.0%, +5.5% 및 +10.7%의 변화율을 보여 증가하는 경향을 보였으나 비ACEI군의 -0.5%, -0.3% 및 +0.6%의 변화량과 비교하여 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 3).

기저치 좌심실의 수축말기 내경이 35mm이상으로 증가되어 있는 환자만을 대상으로 했을 때, ACEI군은 16명이었고 비ACEI군은 15명이었으며, 비ACEI군에서는 좌심실 확장말기 내경의 변화율이 1년, 2년 및 3년 후 각각 +0.7%, +3.4% 및 +3.4%로 기저치와 비교하여 통계학적으로 유의하게 증가되는 경향을 보였고 ($p < 0.05$), 2년 및 3년 후의 좌심실 확장말기 내경의 변화율은 ACEI군에서 각각 -4.2%와 -4.4%로 비ACEI군에서의 +3.4%와 +3.4%의 변화와 비교하여 유의한 차이를 보였다($p=0.02$, $p=0.05$)(Fig. 4). 기저치 좌심실 확장말기 내경이 60mm이상으로 증가되어 있는 환자는 ACEI군은 16명이었고 비ACEI군은 14명이었으며, ACEI군에서 1년, 2년 및 3년 후 좌심실 확장말기 내경의 변화율은 각각 -2.5%, -4.9% 및 -5.8%로 비ACEI군의 +1.0%, +2.1% 및 +2.4%의 변화와

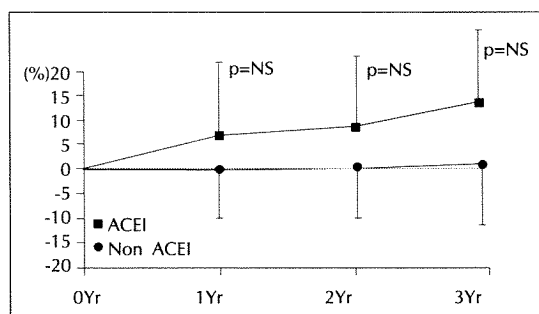


Fig. 3. Percent changes of ejection fraction.

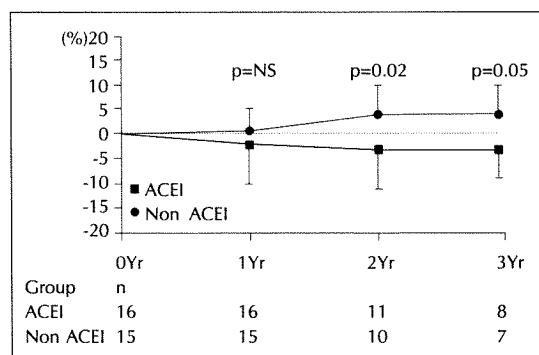


Fig. 4. Percent changes of end-diastolic dimension in patients with ESD > 35mm.

비교하여 유의한 차이가 있었다($p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.04$)(Fig. 5). 또한, 기저치 박출계수가 60%이하로 감소되어 있는 환자는 ACEI군은 11명이었고 비ACEI군은 9명이었으며 2년 후 좌심실 확장말기 내경의 변화율은 ACEI군에서 -5.7%로 비ACEI군의 +4.3%와 비교하여 유의한 차이를 보였다($p=0.03$)(Fig. 6).

고 안

만성 승모판폐쇄부전환자에서 좌심실 용적의 점진적 증가는 좌심실 기능부전이 시작됨을 의미하며, 증상이 없는 상태에서도 비가역적인 좌심실의 기능부전이 오기 전에 개심술을 시행하는 것이 권장되고 있다⁹⁾. 이러한 방침은 심초음파도상 좌심실 수축말기 내경이 5.0cm 혹은 2.6cm/m² 이상인 경우^{10,11)}나 좌심실 확장말기 내경이 7.0cm 혹은 4.0cm/m² 이상인 만성 승모판폐쇄부전환자에서 개심술후 좌심실의 기능 회복이 되지 않거나 예후가 불량하다는 보고¹²⁾에 기인한다. 따라서 좌심실

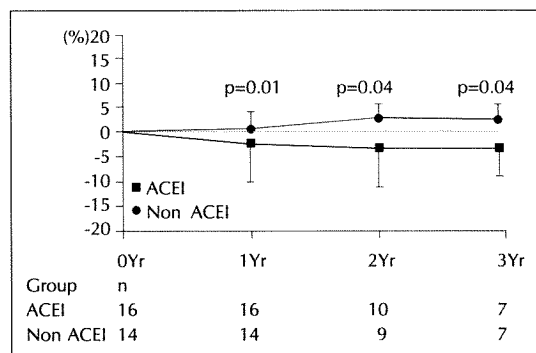


Fig. 5. Percent changes of end-diastolic dimension in patients with EDD > 60mm.

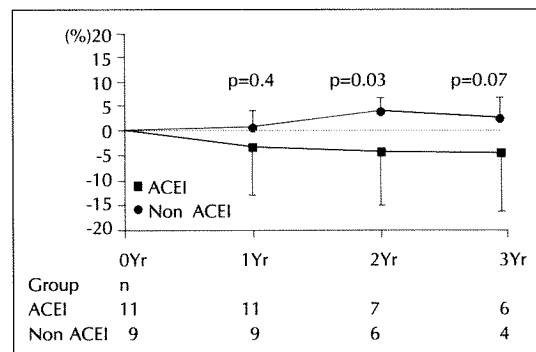


Fig. 6. Percent changes of end-diastolic dimension in patients with EF < 60%.

용적은 만성 승모판폐쇄부전 환자의 예후에 중요한 인자로 생각되며 수술전 환자의 내과적 치료 역시 폐동맥폐기압의 감소, 역류분율의 감소와 함께 좌심실 용적의 감소를 목표로 하며 좌심실 용적을 경과 관찰의 중요한 지표로 삼고 있다¹²⁾.

승모판폐쇄부전 환자에서 혈관확장제의 효과는 과거부터 잘 알려져 있다. Goodman등¹¹⁾은 뉴욕기능분류 3도의 증상이 있는 승모판폐쇄부전 환자에서 nitroprusside의 사용으로 좌심실 수축말기 및 확장말기 용적이 감소되며, 승모판 역류분율의 감소에 의해 전방심박출량이 증가함을 보고하였다. Greenberg등²¹⁾은 안정시나 가벼운 운동에도 호흡곤란을 느끼는 환자를 대상으로 hydralazine을 투여하여 역류분율의 감소와 전방심박출량의 증가는 보이나 좌심실 용적의 감소 효과는 관찰할 수 없음을 보고하며 nitroprusside의 용적감소 효과는 동 약제의 정맥확장 작용에 의한 것으로 고찰하였다. 또한 동 저자²¹⁾는 장기간의 hydralazine 경구투여로 약 50%의 환자에서는 뉴욕기능분류 3~4도에서 1~2도로 증상이 호전됨을 보고하였다. 그러나 nitroprusside는 지속정주와 함께 활력증후의 적극적인 감시가 필요하며, hydralazine은 약 25%의 환자에서 부작용의 발현으로 계속적인 투여가 어려운 단점이 있다. 또한 이들 연구에서의 대상 환자들은 모두, 본 연구의 대상과는 다른, 뉴욕기능분류 3도이상의 노작성 호흡곤란 증상이 있어서 개심술의 적응이 되는 환자였다.

Angiotensin전환효소억제제는 전부하와 후부하 모두를 감소시키는 혈관확장제로서 심부전의 증상과 증후를 경감시킬 뿐 아니라, 중등도 이상의 심부전 환자의 이병률과 사망률을 줄일 수 있는 것으로 보고되고 있다¹³⁻¹⁵⁾. 그리고 SOLVD prevention trial⁵⁾은 뉴욕기능분류 1~2도이며 박출계수가 35%이하로 감소되어 있는, 즉 증상이 없는 좌심실 기능 저하 환자에서도 일일 2.5~20mg의 enalapril 투여로 심부전의 발병을 37% 감소시킬 수 있으며 심부전으로 인한 입원이나 사망을 20% 줄일 수 있다고 보고하였다. 또한, Konstam등¹⁶⁾은 뉴욕기능분류 2~3도인 환자에서 enalapril투여 1년 후 좌심실 수축말기 및 확장말기 용적이 위약군과 비교하여 유의하게 감소됨을 보고하며, 전부하와 후부하를 줄이는 혈액학적 효과와 함께 심실재성형 과정에서의 angiotensin전환효소억제제의 효과에 의해 용적 감소가 일어날 것임을 시사하였다.

그러나 뚜렷한 증상을 동반하지 않은 승모판폐쇄부전 환자에서의 angiotensin전환효소억제제의 효과에 대해서는 논란이 많다. Wisenbaugh등⁶⁾은 증상이 경미한 12명의 만성 승모판 폐쇄부전환자에서 captopril을 하루 75mg 투여하여 6개월 후 좌심실의 수축말기 내경과 확장말기 내경 및 박출계수가 위약군과 비교하여 유의한 변화를 보이지 않는다고 보고하였다. 반면, Schon등⁷⁾은 뉴욕기능분류 1도에서 3도인 12명의 만성 승모판폐쇄부전환자에게 quinapril을 일일 10mg 혹은 20mg을 투여하여 3개월 및 12개월 후, 방사선헤중 좌심실조영술에서의 수축말기 용적지수, 확장말기 용적지수와 역류분율 및 심초음파도에서의 좌심실의 수축말기 내경과 확장말기 내경이 기저치와 비교하여 유의하게 감소됨을 보고하며, 좌심실 확장말기 내경의 감소는 quinapril의 전부하 감소효과와, 후부하감소에 따른 역류분율의 감소에 의한 것으로 추정하였다.

본 연구에서는 뉴욕기능분류 1도 또는 2도로 증상이 현저하지 않은 만성 승모판폐쇄부전 환자에서 angiotensin전환효소억제제를 사용한 후 좌심실 수축말기 내경과 확장말기 내경이 감소하는 경향을 보였으나 기저치나 angiotensin전환효소억제제를 사용하지 않은 군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 그러나, 좌심실 수축말기 내경이 35mm 이상 혹은 확장말기 내경이 60mm이상으로 증가되어 있거나 박출계수가 60% 이하인, 즉 좌심실 기능이 감소되어 있는 경향을 보이는 환자군에 있어서는 angiotensin전환효소억제제를 사용한 군에서 사용하지 않은 군과 비교하여 좌심실 확장말기 내경이 통계학적으로 유의하게 감소하는 소견을 보였다. 따라서 이러한 소견은 비록 증상이 경미하다 하더라도 좌심실의 유의한 확장이 관찰되는 만성 승모판폐쇄부전 환자에서 angiotensin전환효소억제제의 장기간 투여가 좌심실 확장의 진행을 둔화시키는 데 효과가 있을 가능성을 제시한다. 또한 이러한 심초음파상의 소견은 환자의 예후에도 좋은 영향을 미치리라 추정된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 후향적인 연구로서 환자의 randomization이 이루어지지 않았으며, 둘째, 상대적으로 소수의 환자들이 포함된 결과라는 제약점이 있고, 셋째, 추적관찰의 기간이 3년에 불과하므로 앞으로 전향적이고 보다 장기적인 추적 관찰을 통한 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

폐쇄부전성 심장판막질환에서 각종 혈관확장제의 사용으로 좌심실 용적의 감소 및 좌심실 기능의 항진효과를 기대할 수 있는 것으로 알려져 있으나, angiotensin전환효소억제제의 투여 효과에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않고 있다. 본 연구에서는 증상이 경미한 만성 승모판폐쇄부전 환자에서 angiotensin전환효소억제제의 장기 투여효과를 알아보려고 하였다.

방 법 :

1991년 5월 이후 규칙적으로 추적 관찰된, 증상이 뉴욕 기능분류 1도 혹은 2도이며, 심초음파도에서 중등도 이상의 승모판폐쇄부전을 보이는 환자 중, 다른 심장질환이 없는 45명을 대상으로 하였다. Angiotensin전환효소억제제를 사용한 군(ACEI군, n=21)과 약물투여를 하지 않았거나 angiotensin전환효소억제제 이외의 약물을 사용한 군(비ACEI군, n=24)에서 M형 심초음파도를 통해 좌심실 내경과 박출계수의 기저치 및 1, 2, 3년 후의 변화량을 후향적으로 비교하였다.

결 과 :

평균 추적관찰 기간은 30 ± 15 개월이었다. ACEI군에서 좌심실의 수축말기 내경과 확장말기 내경은 감소하는 경향을 보였고, 박출계수는 증가하는 경향을 보였으나 기저치나 비ACEI군과 비교하여 통계적인 유의성은 없었다. 기저치 좌심실 수축말기 내경이 35mm이상인 환자만을 대상으로 했을 때 2년 및 3년 후의 확장말기 내경의 변화율은 ACEI군에서 각각 -4.2%와 -4.4%로 비ACEI군에서의 +3.4%와 +3.4%의 변화와 비교하여 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 기저치 좌심실 확장말기 내경이 60mm이상인 환자에서는 2년 및 3년 후 확장말기 내경의 변화율은 -4.9%와 -5.8%였으며, 기저치 박출계수가 60% 이하의 환자에서는 2년후 확장말기 내경의 변화율이 -5.7%로 모두 비ACEI군과 비교하여 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$).

결 론 :

증상이 경미한 만성 승모판폐쇄부전 환자 중, 특히 좌심실 내경이 증가되어 있는 군에서 angiotensin전환효소억제제의 사용으로 좌심실 용적의 감소를 기대할 수 있으므로, 이들 환자에서 angiotensin전환효소억제제의 장

기 투여가 질환의 경과에 도움을 주리라고 생각된다.

References

- 1) Goodman DJ, Rossen RM, Holloway EL, Alderman EL, Harrison DC : *Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation*. *Circulation* 50 : 1025-1032, 1974
- 2) Greenberg BH, Massie BM, Brundage BH, Botvinick EH, Parmly WW, Chatterjee K : *Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation*. *Circulation* 58 : 273-279, 1978
- 3) Greenberg BH, DeMots H, Murphy E, Rahimtoola SH : *Arterial dilators in mitral regurgitation : Effects on rest and exercise hemodynamics and long-term clinical follow-up*. *Circulation* 65 : 181-187, 1982
- 4) Braunwald E : *ACE inhibitors-a cornerstone of the treatment of heart failure*. *N Engl J Med* 325 : 351-353, 1991
- 5) The SOLVD Investigators : *Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction*. *N Engl J Med* 327 : 685-691, 1992
- 6) Wisenbaugh T, Sinovich V, Dullabh A, Sareli P : *Six month pilot study of captopril for mildly symptomatic, severe isolated mitral and isolated aortic regurgitation*. *J Heart Valve Dis* 3 : 197-204, 1994
- 7) Schon HR, Schroter G, Barthel P, Schomig A : *Quinapril therapy in patients with chronic mitral regurgitation*. *J Heart Valve Dis* 3 : 303-312, 1994
- 8) 성지동 · 구성희 · 임하진 · 이명용 · 김효수 · 손대원 · 오병희 · 이명목 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 폐쇄부전성 심장판막질환에서의 *captopril*의 설하투여에 따른 급성기 혈액학적 소견의 변화. *순환기* 23(5) : 669-675, 1993
- 9) Braunwald E : *Heart disease-a textbook of cardiovascular medicine*. 4th Ed. 1018-1029, Philadelphia, WB Saunders, 1992
- 10) Levine HJ : *Is valve surgery indicated in patients with severe mitral regurgitation even if they are asymptomatic?* *Cardiovasc Clin* 21 : 161-163, 1990
- 11) Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Levine HJ : *Chronic mitral regurgitation-predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress*. *J Am Coll Cardiol* 3 : 235-

- 242, 1984
- 12) Fenster MS, Feldman MD : *Mitral regurgitation-an overview. Curr Probl Cardiol* 20 : 193-280, 1995
 - 13) The CONSENSUS Trial Study Group : *Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study(CONSENSUS). N Engl J Med* 316 : 1429-1435, 1987
 - 14) Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G : *A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med* 325 : 303-310, 1991
 - 15) The SOLVD Investigators : *Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med* 325 : 293-302, 1991
 - 16) Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, et al : *Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Circulation* 86 : 431-438, 1992