

# Effets hémodynamiques de la nifédipine après injection intraveineuse ou intracoronarienne

par P.W. SERRUYS, R.W. BROWER, M. VAN DEN BRAND, R. MICHELS et P.G. HUGENHOLTZ  
avec l'assistance technique de I. ZORN

*La nifédipine, en tant qu'inhibiteur calcique devrait être inotrope négative. De multiples études expérimentales sur fibre musculaire isolée ont démontré cet effet inotrope négatif. Par contre, l'usage thérapeutique de cette drogue et les investigations hémodynamiques réalisées chez l'homme n'ont pas montré cet effet inotrope négatif. Ce paradoxe a été investigé par injection intraveineuse et intracoronarienne de la drogue, afin de dissocier son action périphérique de ses effets myocardiques directs.*

*Avant et après perfusion intraveineuse de nifédipine la pression ventriculaire gauche (PVG) systolique et télodiastolique, la valeur maximale de dP/dt (dérivée première de PVG), la vitesse des éléments contractiles ont été mesurées en rythme spontané et en cours de stimulation auriculaire. Avant et après injection intracoronarienne, les paramètres isovolumétriques de contraction et de relaxation ont été mesurés, battement par battement, la fréquence cardiaque étant maintenue constante.*

*Après perfusion intraveineuse de nifédipine, nous avons observé une diminution des pressions systémiques en rythme spontané, et lors de la stimulation auriculaire une diminution de la pression télodiastolique et une augmentation de Vmax ; la diminution des pressions systémiques est due à une vasodilatation périphérique et à une diminution persistante des résistances périphériques ; l'augmentation de la fréquence cardiaque spontanée, observée après injection intraveineuse témoigne par ailleurs de l'activation des réflexes barorécepteurs.*

*D'un point de vue clinique, cette réduction de la post-chARGE, indépendamment des effets hémodynamiques coronariens, est, en soi, favorable. Par ailleurs la réduction des pressions télodiastoliques et l'amélioration des indices de contractilité, au cours de l'épreuve de stimulation auriculaire suggère l'amélioration intrinsèque du métabolisme myocardique cellulaire. Récemment, les effets bénéfiques de la nifédipine après administration perorale ont été confirmés en clinique humaine dans une situation particulièrement critique : chez des patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement bêta-bloquant et trinitré, l'administration de nifédipine a réduit de façon spectaculaire l'indication de contre-pulsation, jusqu'alors classique dans notre institution.*

*Après injection intracoronarienne de nifédipine, tous les paramètres isovolumétriques de contraction et de relaxation sont considérablement déprimés, tandis que la pression télodiastolique s'élève de manière très significative. Ces effets sont dus au découplage électromécanique observé expérimentalement après inhibition de l'influx intracellulaire de calcium ; ce découplage électromécanique provoque donc une cardioplegie transitoire, elle-même responsable d'une réduction*

(\*) Travail présenté à la 52<sup>e</sup> Session scientifique de l'American Heart Association, Anaheim, 12-16 novembre 1979.

Cette étude a été subsidiée par un fond (n° 076-067) de la Fondation hollandaise de cardiologie, département de cardiologie et de chirurgie thoracique, Thoraxcentrum, hôpital Dijkzigt, BP 1738, Rotterdam, Pays-Bas.

*Thrès à part :* Dr P.W. SERRUYS, Catheterisatie laboratorium, Thoraxcentrum, CP 1738, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas.

Article reçu en janvier 1980 et accepté en août 1980.

*importante de la consommation myocardique d'oxygène. Simultanément, le réseau coronarien est vasodilaté et son débit sanguin est augmenté.*

*Ce double effet a justifié ce type d'administration intracoronarienne dans deux situations bien particulières : 1) la suppression d'un spasme coronaire induit ou spontané en cours de cathétérisme ; 2) l'administration préventive de la drogue avant dilatation angioplastique transluminale.*

**MOTS CLÉS :** inhibiteur calcique, nifédipine, intraveineux, intracoronarien, contraction isovolumétrique, relaxation isovolumétrique.

## INTRODUCTION

La nifédipine est un inhibiteur du calcium et, à ce titre, elle peut inhiber et même découpler l'activation électro-mécanique du muscle [4]. Il s'en suit une absence de contraction de la fibre musculaire malgré une dépolarisation active de sa membrane. Ce découplage électro-mécanique entraîne une vasodilatation des vaisseaux sanguins et diminue l'état inotrope du myocarde. De fait, les premiers travaux de recherche fondamentale dans ce domaine ont clairement montré une dépression de la contractilité myocardique et une diminution concomitante de la consommation myocardique d'oxygène, que l'on travaille sur muscle papillaire isolé ou sur cœur isolé selon Langerhoff [13, 20].

Par contre, cette action inotrope négative de la nifédipine n'a pas été retrouvée *in vivo* chez l'homme après administration thérapeutique de la drogue [1, 8, 14]. L'interprétation de ce paradoxe est qu'il existerait une activation réflexe du système sympathique, déclenchée par la diminution des résistances et des pressions systémiques. Ainsi, par exemple, l'augmentation de fréquence cardiaque qui suit l'administration thérapeutique de nifédipine, témoignerait de l'activation réflexe du système sympathique.

Afin de supplanter cet effet réflexe, nous avons dans un premier temps, étudié 11 patients, en cours de stimulation auriculaire, après injection IV de nifédipine. Au terme de cette première étude hémodynamique, — dont l'interprétation était pourtant facilitée par l'étude simultanée des mouvements de marqueurs épicardiques radio-opaques [21] —, nous n'avions pas pu conclure à une action inotrope directe de la drogue sur le myocarde, ou à un effet indirect de la drogue sur le cœur, par modification de la précharge ou de la postcharge.

Kaltenbach et al. [9] ont montré que l'injection intracoronarienne de nifédipine ne modifie pratiquement pas la fréquence cardiaque, mais provoque une discrète diminution des pressions aortiques. Cet effet hémodynamique a été attribué à une action inotrope négative de la drogue qui agirait ainsi directement et spécifiquement sur le myocarde, sans que l'on puisse l'imputer à une vasodilatation périphérique.

Afin de résoudre ce dilemme, nous avons étudié chez 10 patients les effets hémodynamiques d'un bolus intracoronaire de nifédipine, en monitorant battement par battement les paramètres isovolumétriques de contraction et de relaxation. Les 21 patients ainsi étudiés, après injections intraveineuses et intracoronaires de nifédipine étaient en outre porteurs de marqueurs radio-opaques épicardiques grâce auxquels nous avons pu analyser l'effet de la nifédipine sur la contraction myocardique régionale [24].

## MALADES ET PROTOCOLES D'ANALYSE

Vingt et un patients ont été étudiés suivant deux protocoles différents.

### PROTOCOLE A, GROUPE I

Onze patients, de sexe masculin, dont les âges varient de 45 à 63 ans, ont été étudiés un an après chirurgie de pontage aorto-coronarien (tableau I).

En préopératoire, tous ces patients avaient une insuffisance coronarienne invalidante, classe II ou III (NYHA). Après chirurgie de pontage, neuf de ces patients ne présentaient plus d'angine de poitrine et deux d'entre eux étaient subjectivement améliorés, bien qu'encore symptomatiques. Neuf d'entre eux avaient des antécédents de nécrose myocardique. Les frac-

TABLEAU I  
DONNÉES CLINIQUES ET ANGIOGRAPHIQUES DES PATIENTS SOUMIS AU PROTOCOLE A

Age	Sexe	Pré-op. (NYHA)	Post-op. (NYHA)	Etat clinique postopératoire	Electrocardiogramme préopératoire	FE	VtDVG ml/m <sup>2</sup>
46	M	II	I	asymptomatique	nécrose inférieure	0,54	68
48	M	II	I	asymptomatique	nécrose inférieure	0,54	56
45	M	III	I	asymptomatique	hypertrophie VG	—	—
56	M	III	II	amélioré	normal	0,75	52
62	M	II-III	II	amélioré	nécrose inférieure et antéro- latérale	0,50	90
45	M	II	I	asymptomatique	nécrose antérieure et inférieure	0,39	102
48	M	II	I	asymptomatique	nécrose antéro-septale	—	59
51	M	II-III	I	asymptomatique	nécrose antérieure et inférieure	0,69	77
59	M	II	I	asymptomatique	nécrose inférieure	0,57	72
63	M	II-III	I	asymptomatique	nécrose antéro-septale	0,34	88
60	M	II-III	I	asymptomatique	nécrose inférieure et antérieure	0,66	95

*Abbreviations :* M : Masculin. NYHA : classification fonctionnelle de la New York Heart Association. FE : fraction d'éjection. VtDVG : volume télediastolique ventriculaire gauche.

tions d'éjection et les volumes télediastoliques figurent au tableau I. Ces 11 patients sont, en outre, porteurs de 29 paires de marqueurs épicardiques.

Dans les 48 heures précédant le cathétérisme, les bêta-bloquants, la digitale ou d'autres médications anti-angoreuses sont suspendues et le cathétérisme est réalisé sans prémédication. Après cathétérisme droit, mais avant toute investigation angiographique, un double manomètre de pointe (Millar PC 770 ou 780) est introduit dans le ventricule gauche et une électrode bipolaire de stimulation auriculaire est placée à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite. Après une période (20 s) d'acquisition et de moyennage des données hémodynamiques, l'ordinateur détermine la pression télediastolique du ventricule gauche, sa pression systolique, la valeur maximale de sa dérivée première (pic dP/dt), le rapport dP/dt/P à 40 mmHg, à sa valeur maximale (pic VEC) et extrapolé à pression ventriculaire égale à zéro (Vmax). Ces différentes mesures ont été effectuées d'une part en rythme spontané, à l'état basal, d'autre part sous stimulation auriculaire [2, 16, 17].

La fréquence de stimulation est augmentée progressivement de 20 battements par minute jusqu'à la fréquence maximale de 180 battements par minute, ou jusqu'à l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de type Luciani-Wenckebach, aucun patient de cette étude n'ayant présenté d'angine de poitrine.

Après cette première stimulation auriculaire, l'on attend 20 minutes en monitorant les paramètres dérivés des pressions (dP/dt, pic VEC, Vmax) afin de s'assurer d'un retour à l'état basal (tableau II).

Une perfusion intraveineuse d'un mg de nifédipine est effectuée en trois minutes et au terme de celle-ci, le test de stimulation auriculaire est répété. Chaque malade étant son propre témoin, les comparaisons des différentes valeurs à l'état basal et en cours de stimulation auriculaire ont été analysées par un test t de Student pour séries appariées.

#### PROTOCOLE B, GROUPE II

Dix autres patients également opérés de pontage aorto-coronarien et porteurs de marqueurs épicardiques ont été recathétérés un an après chirurgie ; les données cliniques de ces patients ne diffèrent pas de celles du groupe I (tableau III). Neuf patients sont asymptomatiques et un est subjectivement amélioré. A l'exception de deux patients, les fractions d'éjection sont supérieures à 55 p. 100. Chez ces patients, nous avons réalisé des injections sélectives de nifédipine dans les pontages, tout en mesurant, battement par battement, l'ensemble des paramètres de contraction et de relaxation isovolumétriques. Pour ce faire, un double manomètre de pointe (Millar PC 770 ou 780) est placé

TABLEAU II

DONNÉES HÉMODYNAMIQUES, EN RYTHME SPONTANÉ DES PATIENTS SOUMIS AU PROTOCOLE A, AVANT ET APRÈS LE PREMIER TEST DE STIMULATION AURICULAIRE (SA)

	Avant SA		Après SA		NS
	M	$\Sigma$	M	$\Sigma$	
FC syst/min .....	70	$\pm 8$	71	$\pm 10$	NS
PtDVG mmHg .....	17	$\pm 4$	17	$\pm 4$	NS
PSVG mmHg .....	153	$\pm 32$	152	$\pm 33$	NS
Pic dP/dt mmHg/s .....	1 843	$\pm 503$	1 973	$\pm 794$	NS
VEC 40 mmHg s <sup>-1</sup> .....	34,3	$\pm 7,4$	35,3	$\pm 9,9$	NS
pic VEC s <sup>-1</sup> .....	31,9	$\pm 7,1$	33,1	$\pm 8,1$	NS
V max s <sup>-1</sup> .....	46,1	$\pm 8,4$	47,8	$\pm 11,1$	NS

*Abréviations :* FC, fréquence cardiaque ; PtDVG, pression télédiastolique ventriculaire gauche ; PS : pression systolique ; VEC : vitesse des éléments contractiles ; t-test de Student pour séries appariées. NS : non significatif, M : Moyenne ;  $\Sigma$  : écart-type.

TABLEAU III  
DONNÉES CLINIQUES ET ANGIOGRAPHIQUES DES PATIENTS SOUMIS AU PROTOCOLE B

Age	Sexe	Pré-op. (NYHA)	Post-op. (NYHA)	Etat clinique postopératoire	Electrocardiogramme préopératoire	Fe	VVGID ml/m <sup>3</sup>
57	M	II	I	asymptomatique	normal ECG	0,62	51
64	M	II	I	asymptomatique	nécrose antérieure	0,61	83
48	M	III	I	asymptomatique	troubles de la repolarisation	0,74	53
49	M	II	I	asymptomatique	normal ECG	0,68	62
59	M	II	I	asymptomatique	normal ECG	0,64	80
47	M	II	I	asymptomatique	nécrose inférieure	0,50	70
46	M	III	I	asymptomatique	hypertrophie	0,71	61
48	M	II	I	asymptomatique	normal ECG	0,66	64
61	M	III	II	amélioré	normal ECG	0,54	106
48	M	III	I	asymptomatique	nécrose antéro-septale	0,59	112

*Abréviations :* identiques à celles du tableau I.

dans le ventricule gauche tandis qu'un cathéter de Sones est engagé de 2 à 3 cm dans un greffon veineux. Un ou deux ml de produit de contraste angiographique sont injectés pour vérifier la perméabilité du greffon, mais aucune autre investigation angiographique n'est réalisée avant l'expérimentation pharmacologique. Un ml d'une solution contenant 0,1 mg de nifédipine est introduit dans le cathéter de Sones (7,5 French, 70 cm de longueur) dont le volume de la lumière est 1,2 ml. Au moment choisi par le cathétériseur le contenu du cathéter

est évacué, en moins de 10 s, par l'injection de 2 ml de solution physiologique, après quoi le cathéter est replacé dans la lumière aortique. Afin d'exclure une quelconque action pharmacologique du solvant alcoolique dans lequel la nifédipine est dissoute, nous l'avons testé chez l'animal anesthésié ; un ml de solvant a été sélectivement injecté dans l'artère interventriculaire antérieure de 7 porcs, tandis que la performance ventriculaire gauche et l'épaisseur de la paroi antérieure étaient mesurées de façon continue par échocardiographie. Ni la

fonction ventriculaire ni la dynamique de l'épaississement myocardique ne sont influencées par l'injection du placebo [28].

Chez nos patients, afin d'exclure tout effet chronotrope éventuel après injection coronaire, nous avons procédé à une stimulation auriculaire, supérieure en fréquence, de 10 battements à leurs rythmes spontanés. Le programme d'analyse « battement par battement » de notre laboratoire de cathétérisme a été utilisé au cours de ce deuxième protocole [16]. Les pressions ventriculaires gauches sont échantillonnées à une fréquence de 250 Hz durant une période de 4 minutes. Pour chaque cycle cardiaque sont calculés : sa durée (entre deux télediastoles), la pression télediastolique, la pression systolique, la valeur maximale du  $dP/dt$  positif ainsi que pic VEC et  $V_{max}$  à partir des pressions totales et développées [17] (fig. 1). Quant à l'analyse de la relaxation isovolumétrique sont retenus comme paramètres, la valeur maximale du  $dP/dt$  négatif, sa valeur à 35 mmHg et la constante de temps de relaxation. Ce dernier paramètre ( $T$ ) est en fait l'une des constantes ( $T = -1/A$ ) de l'équation exponentielle ( $P = e^{-At+B}$ ) qui décrit la chute de la pression ventriculaire gauche au cours de la relaxation isovolumétrique (fig. 1).

## RÉSULTATS

### A) HÉMODYNAMIQUE APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE

#### 1. En rythme spontané (tableau IV)

A la suite de l'injection intraveineuse, la pression systolique ventriculaire gauche chute de 152 mmHg à 128 mmHg ( $P < 0,0001$ ). En réponse à cette chute de pression et aux réflexes barorécepteurs qu'elle déclenche, la fréquence cardiaque s'élève de 71 syst/min à 87 syst/min. En conséquence, le double produit est augmenté de manière non significative (10 700 versus 11 200 mmHg × syst/min ; NS), la diminution de pression ventriculaire étant largement compensée par l'élévation de la fréquence cardiaque. La pression télediastolique est majorée légèrement, mais de manière non significative. Les indices de vitesse isovolumétrique,  $V_{max}$ , pic VEC, VEC 40 mmHg ont tendance à augmenter, mais cette augmentation est discrète, non significative et probablement liée à l'augmentation de la fréquence cardiaque, due à la perfusion de nifédipine. De fait, le coefficient de pente de la relation  $V_{max}/\text{fréquence cardiaque (FC)}$  est de 0,205  $\text{s}^{-1}/\text{systole/min}$  durant la phase contrôle et de

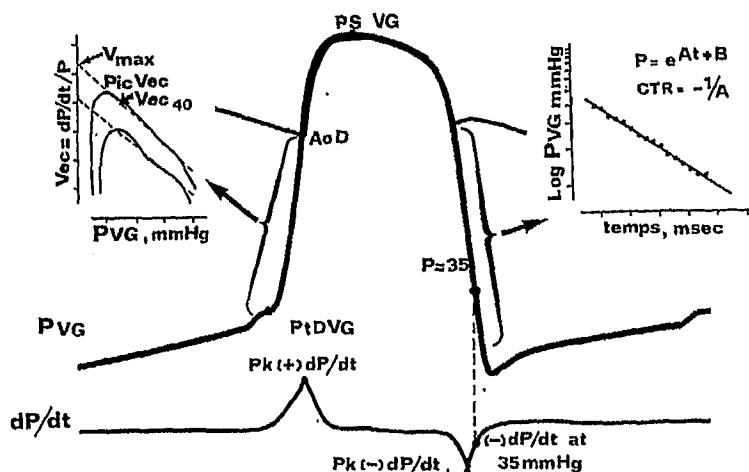


FIG. 1

Paramètres analysés « battement par battement » par l'ordinateur : PtDVG, pression télediastolique ventriculaire gauche ; AoD : pression aortique diastolique ; Ps : pression systolique ; Vec : vitesse des éléments contractiles, extrapolée à pression ventriculaire égale à zéro ( $V_{max}$ ), à sa valeur maximale (pic Vec), à 40 mm Hg (Vec 40) ; pic (+)  $dP/dt$  et pic (-)  $dP/dt$  : dérivées premières de la pression au cours de la contraction et de la relaxation ; CTR : constante de temps de la relaxation.

TABLEAU IV  
DONNÉES HÉMODYNAMIQUES AVANT ET APRÈS PERfusion INTRaveineuse DE 1 mg NIFÉDIPINE

		Fréquence cardiaque syst/min		Pression TdVG mmHg		Pression SVG mmHg		dP/dt mmHg/s		V max s <sup>-1</sup>	
Rythme Spontané	M $\Sigma$	71,0 9,8	86,5 8,7	16,9 4,2	18,2 4,9	152,2 33,4	128,3 31,6	1 973 794	1 851 719	47,8 11,1	52,7 12,9
n = 11	t P	5,85 0,0002		1,144 0,27		9,07 1,10 <sup>-5</sup>		0,60 0,60		1,88 0,09	
Stimulation auriculaire intermédiaire approx. 115 syst/min	M $\Sigma$	113,9 8,3	114,8 7,9	9,9 4,0	10,6 4,3	148,6 35,9	138,6 32,9	2 138 741	2 216 783	56,8 13,0	61,5 15,4
n = 11	t P	0,74 0,50		0,71 0,50		3,54 0,01		1,16 0,30		1,88 0,10	
Stimulation auriculaire maximale	M $\Sigma$	146,7 25,4	147,7 24,9	11,2 5,7	7,4 5,0	145,2 42,6	133,5 39,1	2 341 941	2 218 846	60,7 19,2	67,6 21,0
n = 11	t P	0,957 0,40		2,58 0,05		3,32 0,01		1,30 0,30		3,10 0,02	

TdVG : télediastolique, ventricule gauche ; SVG : systolique, ventricule gauche ; M : moyenne ;  $\Sigma$  : écart-type ; t-test de Student, pour séries appariées.

TABLEAU V  
COEFFICIENTS DE PENTE DE LA PRESSION TÉLEDIASTOLIQUE VENTRICULAIRE GAUCHE (PtDVG) ET DE Vmax EN FONCTION DE LA FRÉQUENCE CARDIAQUE (syst/min) AVANT (C) ET APRÈS (N) PERfusion INTRaveineuse DE NIFÉDIPINE

	C	N	P
PtDVG ..... (mmHg/min)	-0,095 $\pm 0,08$	-0,190 $\pm 0,12$	< 0,02
Vmax ..... (s <sup>-1</sup> /min)	0,205 $\pm 0,179$	0,272 $\pm 0,336$	0,30

Moyenne  $\pm$  écart-type.

0,272 S<sup>-1</sup>/syst/min (tableau V) après nifédipine ; ce qui signifie qu'une augmentation de 16 battements par minute provoquerait respectivement un accroissement de Vmax de 3,5 S<sup>-1</sup> et de 4,5 S<sup>-1</sup>.

## 2. Stimulation auriculaire

La diminution de pression systolique observée en rythme spontané après nifédipine est également observée en cours de stimulation auriculaire à une fréquence d'environ 115 par

minute (149 mmHg vs 139 mmHg, p < 0,01) et à la fréquence la plus élevée (145 mmHg vs 134 mmHg, p < 0,01). Dès lors, en cours de stimulation auriculaire, la nifédipine provoque une diminution significative du double produit (17 100 vs 16 000 mmHg  $\times$  syst, à la fréquence de 120 ; 21 500 vs 20 300 mmHg  $\times$  syst, à la fréquence la plus élevée), ce qui permettrait théoriquement une épargne de consommation myocardique d'oxygène.

La différence entre Vmax-contrôle et Vmax-nifédipine n'est pas statistiquement significative à la fréquence cardiaque commune de 115 par minute, mais à la fréquence cardiaque la plus élevée, la tendance qu'a Vmax à s'accroître après nifédipine, devient significative (contrôle 61 S<sup>-1</sup> vs nifédipine 68 S<sup>-1</sup>, p < 0,02). Ce dernier point confirme certaines études antérieures qui ont montré l'absence d'action inotope négative de la nifédipine à dosage thérapeutique (fig. 2).

Une légère action inotope positive est même observée. En rythme spontané ou à la fréquence stimulée de 115 par minute, la pression télediastolique ventriculaire gauche ne montre pas de modifications significatives après administration intraveineuse de nifédipine.

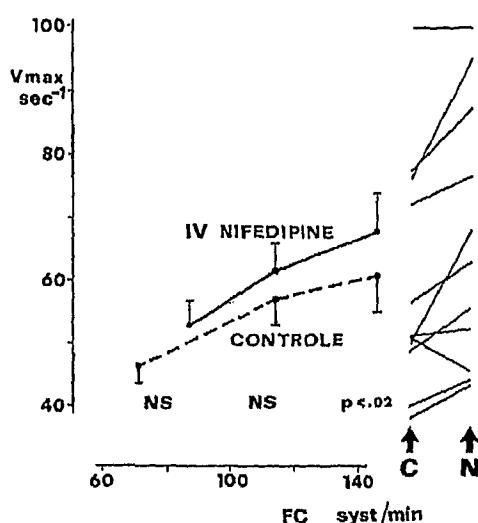


FIG. 2

$V_{max}$  (pression totale) en cours de stimulation auriculaire (moyenne  $\pm$  erreur standard) ; contrôle (C) versus nifédipine (N) ; NS : non significatif ; FC : fréquence cardiaque, systoles par minute — les valeurs individuelles de  $V_{max}$  en cours de stimulation auriculaire maximale, avant (C) et après nifédipine (N) figurent sur la partie droite de l'illustration.

TABLEAU VI  
DONNÉES HÉMODYNAMIQUES CHEZ LE SUJET NORMAL À DIVERS NIVEAUX DE STIMULATION AURICULAIRE [2]

	Moyenne	Ecart-type
Rythme spontané ....	74,5	9,1 syst/min
PtDVG .....	10,6	3,6 mmHg
dP/dt .....	1 897	415 mmHg s <sup>-1</sup>
$V_{max}$ .....	57,3	10,6 s <sup>-1</sup>
PSVG .....	130	18,1 mmHg
Stimulation auriculaire		
à 115 syst/min ....	115	12
PtDVG .....	6,5	3,3 mmHg
dP/dt .....	2 151	422 mmHg s <sup>-1</sup>
$V_{max}$ .....	67,2	12,1 s <sup>-1</sup>
PSVG .....	127	16,6 mmHg
Stimulation auriculaire		
maximale .....	148	19,6 syst/min
PtDVG .....	4,7	4,1 mmHg
dP/dt .....	2 554	657 mmHg s <sup>-1</sup>
$V_{max}$ .....	80,0	18,1 s <sup>-1</sup>
PSVG .....	122	16,6 mmHg
Coefficients de pente de ces paramètres en fonction de la fréquence cardiaque (syst/min) :		
PtDVG .....	-0,0815	0,057 mmHg/min
dP/dt .....	9,00	4,93 mmHg s <sup>-1</sup> · min
$V_{max}$ .....	0,308	2,32 s <sup>-1</sup> · min

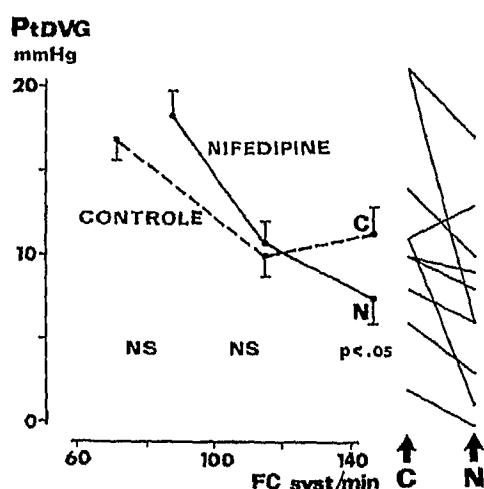


FIG. 3

Pression télediastolique ventriculaire gauche (PtDVG) en cours de stimulation auriculaire (moyenne  $\pm$  erreur standard) ; contrôle (C) versus nifédipine (N) ; NS : non significatif ; FC : fréquence cardiaque, systoles par minute. Les valeurs individuelles de PtDVG en cours de stimulation auriculaire maximale, avant (C) et après nifédipine (N) figurent sur la partie droite de l'illustration.

Mais à la fréquence la plus élevée, au cours de la stimulation de contrôle, l'on observe une réascension de la pression ventriculaire gauche télediastolique (PtDVG) ce qui témoigne d'une fonction ventriculaire altérée (fig. 3). Après nifédipine, cette réascension des pressions télediastoliques disparaît et l'on observe une diminution progressive de la PtDVG au fur et à mesure que la fréquence cardiaque s'élève (fig. 3). Ce type de réaction est davantage conforme à celui d'un ventricule gauche normal (tableau VI) [2].

Bien qu'après nifédipine, le comportement diastolique du ventricule gauche soit sensiblement mieux adapté à la tachycardie induite, l'on ne peut néanmoins pas parler de normalisation, puisque les valeurs basales de pression télediastoliques sont anormalement élevées.

Après nifédipine, il existe donc, à fréquence cardiaque maximale une diminution significative ( $P < 0,05$ ) de PtDVG de 11,2 mmHg à 7,4 mmHg de telle sorte que le coefficient de pente de la relation PtDVG/FC change significativement ( $p < 0,02$ ) de -0,095 mmHg/syst/min à -0,190 mmHg/syst/min (tableau V).

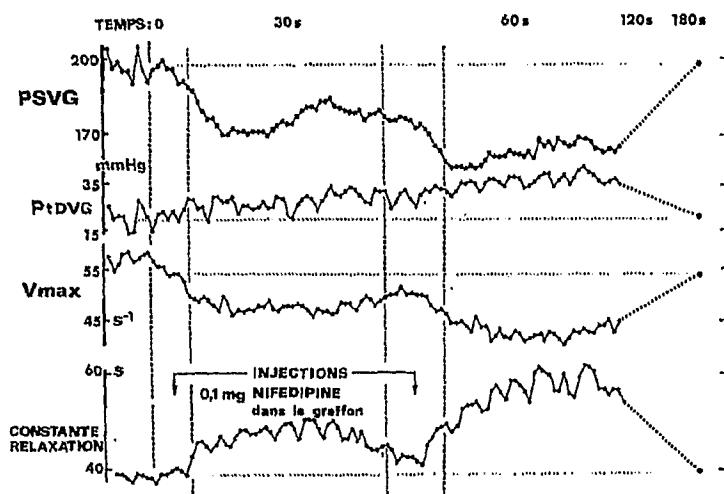


FIG. 4

Effets hémodynamiques de deux injections successives de 0,1 mg de nifédipine dans un greffon implanté sur une artère interventriculaire antérieure. Abréviations : PSVG : pression systolique ventriculaire gauche. PtDVG : pression téldiélastique ventriculaire gauche.

#### B) HÉMODYNAMIQUE APRÈS INJECTION INTRACORONARIENNE (fig. 4)

Au tableau VII, figurent les modifications des paramètres isovolumétriques, consécutives aux injections intracoronariennes de nifédipine. La première colonne de ce tableau donne les valeurs de contrôle, la deuxième colonne les valeurs atteintes lors de l'effet pharmacologique maximal, la troisième le temps qui s'est écoulé entre le début de l'injection intracoronarienne et l'effet maximal. On assiste à une chute de 17 mmHg de pression systolique ( $p < 10^{-5}$ ), qui est observée en moyenne 17 secondes après le début de l'injection intracoronarienne.

Simultanément, il existe une diminution significative ( $p < 10^{-5}$ ) de la valeur pic du dP/dt et Vmax passe en moyenne de  $55 \text{ s}^{-1}$  à  $43 \text{ s}^{-1}$  ( $p < 10^{-5}$ ).

Dans le même temps, la PtDVG s'élève de 16 à 26 mmHg ( $p < 10^{-5}$ ), mais cette augmentation est observée plus tardivement, 27 secondes après le début de l'injection intracoronarienne.

La valeur maximale du dP/dt négatif et sa valeur à 35 mmHg diminuent toutes deux ; la prolongation de la constante de temps de relaxation (de 39 ms à 54 ms,  $p < 10^{-5}$ ) confirme le ralentissement de la relaxation ventriculaire.

Toutes ces modifications hémodynamiques sont transitoires et sont suivies, en moins de cinq minutes, d'un retour à l'état basal. Toutes ces mesures ont été faites à fréquence cardiaque constante, la durée du cycle cardiaque étant en moyenne de 734 ms ; dès lors l'on doit conclure à un ralentissement du processus contractile et des mécanismes biochimiques impliqués dans la relaxation.

#### DISCUSSION

En 1972, Fleckenstein et al. [4] ont montré que la tension isométrique et la consommation d'oxygène du muscle papillaire isolé diminuaient proportionnellement aux concentrations de nifédipine (10-100 µg/l) auxquelles il était soumis.

Sur cœur isolé, Raff et al. [20] ont également démontré que la pression systolique et le dP/dt max du ventricule gauche étaient réduits en fonction des concentrations utilisées (1-5 µg/l). Une action inotrope négative était donc évidente.

Au cours de ces expériences, le débit coronarien augmentait tandis que la consommation myocardique d'oxygène diminuait.

TABLEAU VII

INJECTIONS INTRACORONARIENNE (IC) DE NIFÉDIPINE ;  
PRESSIONS VENTRICULAIRES GAUCHES ET PARAMÈTRES  
ISOVOLUMÉTRIQUES, À FRÉQUENCE CARDIAQUE CONSTANTE

	Valeurs de contrôle	Valeurs lors de l'effet maximal	Temps écoulé depuis l'injection IC (s)
PSVG .....	141 ± 26 (mmHg)	124 ± 22* (mmHg)	17 ± 10
PtDVG .....	16 ± .4 (mmHg)	26 ± 9,6* (mmHg)	27 ± 13
Pic dP/dt positif ....	1 855 ± 378 (mmHg · s <sup>-1</sup> )	1 521 ± 2340 (mmHg · s <sup>-1</sup> )	19 ± 10
Vmax .....	55 ± 9,6 (s <sup>-1</sup> )	43 ± 6,4* (s <sup>-1</sup> )	23 ± 10
Pic dP/dt négatif ....	2 133 ± 432 (mmHg · s <sup>-1</sup> )	1 575 ± 275* (mmHg · s <sup>-1</sup> )	20 ± 6
dP/dt négatif à 35 (mmHg · s <sup>-1</sup> ).....	873 ± 138	598 ± 1700	20 ± 6
Constante de temps de relaxation (s <sup>-1</sup> ) ....	39 ± 6,4	54 ± 96*	21 ± 10

16 injections ; moyenne ± écart-type ; \* =  $p < 10^{-4}$   
 $0 = p < 10^{-5}$ , comparaison entre l'état basal et l'effet pharmacologique maximal.

Abréviations : PSVG et PtDVG : pressions systoliques et télédiaستولiques ventriculaires gauches.

Par contre, au cours de l'expérimentation humaine, Kober et al. [11] ont observé un abaissement des pressions systolique et télédiaستولique ventriculaire gauche, alors que la valeur maximale du rapport dP/dt/P s'élevait. Lichtlen [14] a également mis en évidence une diminution significative des pressions systolique et télédiaستولique, qui s'accompagnait d'une augmentation de fréquence cardiaque et du dP/dt max. Ces différentes études ont été réalisées à l'état basal, tandis que la fréquence cardiaque spontanée augmentait sous l'effet de la nifédipine. Dès lors il était difficile de dire si ces effets n'étaient pas interdépendants : l'élévation du dP/dt était-elle le résultat d'une action inotrope positive méconnue de la nifédipine, indépendante de l'élévation de fréquence cardiaque, — ou l'expression d'un effet inotrope positif uniquement dû à l'élévation de la fréquence cardiaque ? De fait, la vasodilatation périphérique induite par la nifé-

dipine déclenche l'activation de réflexe barorecepteur et il a été suggéré que la stimulation bêta-adrénergique qui en résulte pouvait contre-carrer l'effet inotrope négatif attendu d'un inhibiteur du calcium. En outre, il était illusoire de vouloir définir la contractilité par la seule mesure du dP/dt qui est à la fois dépendant de la précharge et de la postcharge.

Aussi, usant de paramètres de contractilité plus élaborés et procédant à fréquence cardiaque constante, nous avons, au cours d'études antérieures, tenté de définir les modifications de contractilité induites par une administration orale de nifédipine. Dans ces conditions, nous avions montré que la vitesse des éléments contractiles avait tendance à s'accroître et cette augmentation devenait même significative 60 minutes après la prise orale de nifédipine [1].

Simultanément étaient observées une augmentation du débit cardiaque et une chute des résistances périphériques.

Dans un deuxième stade, il nous a semblé utile d'étudier l'effet de la drogue, après administration intraveineuse au cours d'une épreuve de stimulation auriculaire. Cette fois encore, nous observons à la fréquence cardiaque la plus élevée, une élévation significative ( $p < 0,02$ ) de Vmax qui passe de 61 s<sup>-1</sup> à 68 s<sup>-1</sup> tandis que la pression systolique ventriculaire gauche est abaissée de manière significative ( $p < 0,05$ ).

A l'état basal, en rythme spontané, la diminution des pressions systémiques déclenche des modifications réflexes du tonus sympathique ainsi qu'une libération de catécholamines. Ces dernières peuvent augmenter l'état contractile du ventricule gauche. Koch a mesuré une élévation significative de la concentration plasmatique de noradrénaline après administration de nifédipine (1,34 μ mole/ml avant nifédipine versus, 2,33 μ mole/ml après nifédipine,  $p < 0,05$ ) [12]. L'augmentation de la fréquence cardiaque est dès lors compréhensible et nous avons montré qu'une accélération de la fréquence cardiaque de 16 battements par minute provoquerait une augmentation de Vmax de 3,5 s<sup>-1</sup>. Au cours du test de stimulation auriculaire, l'amélioration de la « contractilité » myocardique est plus complexe à expliquer et se doit d'être discuté.

Aucun indice de contraction isovolumétrique ou éjectionnel n'est parfaitement indépendant des modifications de précharge ou de postcharge et leur « susceptibilité » individuelle à ces modifications de précharge et de postcharge

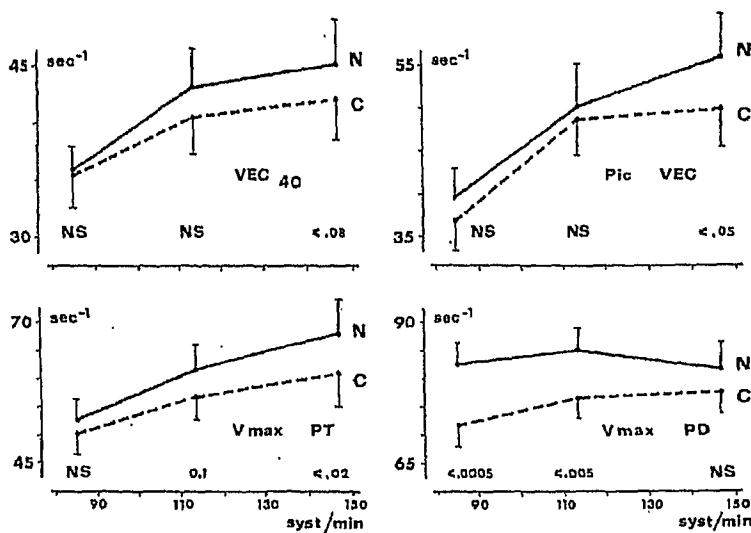


FIG. 5

Comparaison de divers indices de contractilité isovolumétrique ; au cours d'épreuves de stimulation auriculaire réalisées avant (c : épreuve de contrôle) et après administration de nifédipine (N). *Abréviations* : Vec 40 : vitesse des éléments contractiles pour une pression ventriculaire de 40 mmHg ; Pic Vec : valeur maximale de ce paramètre ; Vmax PD : valeur extrapolée de ce paramètre, usant de la pression (P) ventriculaire développée (D) [11, 14] ; Vmax PT : valeur extrapolée de ce paramètre, usant de la pression (P) ventriculaire totale (T) [2, 29] ; Syst/min : systoles par minute (fréquence cardiaque de stimulation).

a fait l'objet d'innombrables investigations [29]. Au cours de la présente étude, l'amélioration de la contractilité myocardique après nifédipine, lors de la stimulation auriculaire, est une donnée d'expérimentation constante et fiable quel que soit l'indice isovolumétrique considéré (fig. 5). Comme il l'a été souligné dans l'introduction, ces patients, opérés de pontage aorto-coronaire, sont porteurs de marqueurs radio-opaques suturés à l'épicarde [3, 22, 23]. Ces derniers furent filmés en ciné-radiologie biplane à 50 images/s, durant les épreuves de stimulation auriculaire. Grâce à cette méthode nous disposons, en cours de tachycardie, de certaines mensurations épacardiques télesystoliques et télédiastoliques, ainsi que des fractions de raccourcissement régional. Le détail de cette étude a été publié par ailleurs [21, 24], mais plusieurs faits méritent d'être soulignés : 1) après nifédipine, les fractions de raccourcissement régional sont significativement augmentées, quelle que soit la fréquence de stimulation auriculaire envisagée ; 2) à la fréquence de stimulation la plus élevée les dimensions ventriculaires télédiastoliques sont inchangées, tandis que les dimensions

télesystoliques sont significativement réduites après nifédipine ; 3) il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre l'amélioration des fractions de raccourcissement régional et la réduction de la postcharge. En d'autres mots, il semble exister une amélioration intrinsèque de la fonction myocardique sans que l'on ne doive nécessairement faire appel à des modifications de postcharge ; le mécanisme de cette amélioration reste à expliquer et nous force à aborder les relations complexes qui lient l'amélioration de la perfusion myocardique à l'amélioration de la contractilité par le biais de la réduction de l'ischémie. Sonnenblick et Kirk ont clairement démontré les effets dépresseurs de l'anoxie sur la contractilité du muscle papillaire isolé [25] et la réversibilité de cette altération après amélioration des conditions d'oxygénation. De même, une ischémie myocardique régionale altère les performances contractiles d'un territoire localisé du ventricule gauche, qui présente alors une asynergie de contraction [5] ; une expansion systolique paradoxale de ce territoire peut même être observée [26]. La suppression ou la réduction de l'ischémie aiguë par améliora-

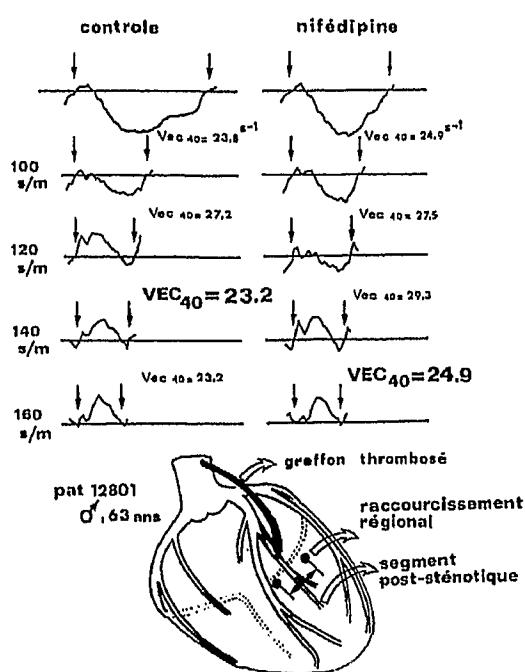


FIG. 6

Comparaison de cinétique ventriculaire régionale, au cours d'épreuves de stimulation auriculaire réalisées ayant (c : épreuve de contrôle) et après nifédipine (N) chez un patient symptomatique après chirurgie de pontage aorto-coronarien. Une paire de marqueurs radio-opaques est implantée dans un territoire myocardique dont l'artère coronaire est sténosée et dont le greffon aorto-coronaire est thrombosé. Après nifédipine, la détérioration de la cinétique ventriculaire régionale et des indices de contractilité isovolumétrique se manifeste à une fréquence cardiaque plus élevée qu'au cours de l'épreuve de contrôle.

tion de la perfusion myocardique rend ce phénomène réversible et restaure l'activité contractile normale de ce territoire. Ce phénomène de dyskinésie apparaissant en cours d'épreuves de stimulation auriculaire a été observé chez deux de nos patients porteurs de marqueurs épicardiques [21, 24]. La figure 6 illustre le fait que cette expansion systolique paradoxale apparaît à une fréquence cardiaque plus élevée, lors de la seconde épreuve de stimulation auriculaire, après administration de nifédipine ; nous nous devons de souligner l'amélioration concomitante des indices de contractilité isovolumétrique (Vec à 40 mmHg). Ce faisant, nous assumons implicitement l'hypothèse d'une amélioration de la contractilité régionale due à une meilleure perfusion myocardique après administration de nifédipine.

Cette assumption repose sur des faits d'expérimentation humaine [15] et animale [6]. Lichtlen et coll., — usant de technique radioisotopique —, ont récemment démontré, au cours d'une épreuve de stimulation auriculaire chez des patients coronariens : 1) une augmentation de 20 p. 100 du débit sanguin régional des segments coronaires post-sténotiques ; 2) une disparition de la dépression électrocardiographique du segment ST ; 3) une suppression de l'angine de poitrine [15]. En outre chez le chien, après occlusion coronarienne, Henry a démontré que la nifédipine, administrée par voie veineuse, augmente la perfusion myocardique due au flot collatéral, tandis qu'elle tend à améliorer le rapport de perfusion endocardie/épicarde et le raccourcissement myocardique régional des territoires ischémiques [6]. Ayant à l'esprit ces diverses considérations, il n'en demeure pas moins vrai qu'après administration parentérale de nifédipine, les effets périphériques (circulation systémique) et centraux (cardiaque) de la drogue sont intimement intriqués et interdépendants de telle sorte que nous ne pouvions conclure à une action inotrope directe et spécifique de la drogue sur le myocarde. Dès lors, afin d'éliminer dans la mesure du possible, ces effets périphériques et afin de mettre en évidence les propriétés inotropes intrinsèques de la drogue, nous avons procédé à des injections sélectives intracoronariennes de celle-ci. Les résultats sont clairs et non équivoques et démontrent sans ambiguïté les propriétés inotropes négatives de la drogue quand on l'injecte de manière régionale. En outre, se manifeste un ralentissement de la relaxation isovolumétrique. Comparant donc les résultats des injections intraveineuses et intracoronariennes, une conclusion s'impose : l'action inotrope négative de la nifédipine est complètement masquée lorsque la drogue est administrée par voie orale ou intraveineuse. Il est à souligner que lors de l'administration intraveineuse, un mg de nifédipine est perfusé en 3 minutes, tandis que l'injection intracoronarienne de 100 à 200 µg est faite en 10 secondes. Ces différences de posologie et surtout de vitesse d'administration doivent naturellement être prises en considération dans l'interprétation des données. Néanmoins, chez l'animal anesthésié et après injection intracoronarienne de nifédipine (1 à 3 µg/kg en 20 s) la consommation myocardique d'oxygène, mesurée dans le territoire sélectivement injecté, diminue proportionnellement aux doses injectées (25 p. 100 à 42 p. 100) alors que la

pression aortique ne diminue que très faiblement (7 à 8 p. 100) [27]. Conformément à l'expérimentation animale, l'on doit s'attendre à une réponse similaire chez l'homme lorsqu'on injecte en intracoronaire une quantité comparable de nifédipine (1,4 à 2 µg/kg en 10 s). Le découplage électro-mécanique, démontré *in vitro* par Fleckenstein, pourrait bien être la cause essentielle de la diminution de consommation myocardique régionale d'oxygène. L'action inotrope négative que nous avons observée est probablement l'expression de ce mécanisme biochimique fondamental ; la nifédipine interrompt le processus normal par lequel le calcium est transporté au sein de la cellule myocardique, alors que l'apport en oxygène n'est pas diminué, mais au contraire augmenté. La différence des effets, observée à la suite d'injection intraveineuse ou intracoronarienne est due partiellement à ce que les mécanismes régulateurs de la pression sanguine (réflexes baro-récepteurs) ne sont pratiquement pas sollicités — ou très transitoirement — après l'injection intracoronarienne de 100 µg de nifédipine. Kaltenbach et son groupe ont confirmé ce dernier point puisqu'ils n'ont observé aucune action hémodynamique centrale ou périphérique après injection intraveineuse de 100 µg [9]. Dès lors, la chute transitoire (moins de 3 minutes) de pression systolique observée après injection intracoronarienne, doit être interprétée comme le résultat d'une action inotrope négative de la nifédipine, tandis que l'abaissement prolongé de la pression sanguine observé après injection intraveineuse est l'effet d'une diminution persistante des résistances périphériques. De ce fait, des catécholamines, libérées à partir des terminaisons nerveuses sympathiques, sont mises en circulation et contrecarrent l'action inotrope négative de la nifédipine.

De plus, l'abaissement de la postcharge que réalise une diminution des résistances périphériques, influence favorablement la cinétique ventriculaire [21]. Pour toutes ces différentes raisons nous pensons que l'action intrinsèque, inotope négative de la nifédipine est masquée ou même inhibée par les effets systémiques qu'elle entraîne lors de son administration perorale ou intraveineuse. Au terme de cette étude hémodynamique, il nous semble utile de dégager les implications d'ordre pratique qu'elle suggère. Vu l'activation des réflexes baro-récepteurs, la modification de tonus sympathique et la libération périphérique de catécholamines à la suite de l'administration parentérale de nifédipine, il est conseillé d'administrer simultanément un bêta-bloquant si l'on veut contrecarrer ces effets sympathiques et hormonaux. Le récent et élégant travail de Koch en est la parfaite démonstration [12]. Récemment, les effets bénéfiques de la nifédipine après administration perorale ont été confirmés en clinique humaine dans une situation particulièrement critique : chez 31 patients souffrant d'angor instable, réfractaire au traitement bêta-bloquant et trinitré, l'adjonction de la nifédipine au traitement en cours a rendu asymptomatique 27 d'entre eux [7] ; l'administration perorale de la médication a donc réduit de façon spectaculaire l'indication de contre pulsation jusqu'alors « classique » chez ces patients, — du moins dans notre institution [18, 19].

Quant à l'usage clinique de l'administration coronarienne de nifédipine, — bien que beaucoup plus restreint — il a déjà trouvé deux indications bien particulières : 1) la suppression d'un spasme coronaire induit ou spontané en cours de cathétérisme [7] ; 2) l'administration préventive de la drogue avant dilatation angioplastique transluminale [10].

### Bibliographie

1. BRAND M. VAN DEN, REMME W.J., MEESTER G.T., TIGGEELAAR-DE WIJDT I., RUITER R. DE, HUGENHOLTZ P.G. : Changes in left and right ventricular hemodynamics in angina pectoris patients following Adalat administration. In : New therapy of ischemic heart disease, edited by Jatene AD and Lichten PR. Amsterdam - Oxford, Excerpta Medica, p. 69, 1976.
2. BROWER R.W., REMME W.J., KATEN H.J. TEN, BRAND M. VAN DEN : Quantification of the atrial pacing stress test : normal values and limits between normal and abnormal for coronary artery disease in man. Computers in Cardiology, p. 591, Publ. IEEE, Computer Society, 1977.
3. BROWER R.W., SERRUYS P.W., BOS E., NAUTA J. : Regional myocardial shortening in relation to graft-reactive hyperemia and flow after coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 77, 92, 1979.
4. FLECKENSTEIN A., TRITTHAR H., DÖRING H.J., BYON K.Y. : Bay a 1040 ein hochaktiver Ca<sup>++</sup>-antagonistischer Inhibitor des elektromechanischen Koppelungsprozess in warmblütiger Myokard. *Arzneim. Forsch.*, 22, 1092, 1972.
5. FOX A.C. : Abnormalities in cardiac contractility associated with localized myocardial damage. *Ann. Rev. Med.*, 22, 355, 1971.

6. HENRY P.D., SHUCHLEIB R., CLARK R.E., PEREZ J.E. : Effect of Nifedipine on myocardial ischemia : analysis of collateral flow, pulsatile beat and regional muscle shortening. *Am. J. Cardiol.*, 44, 817, 1979.
7. HUGENHOLTZ P.G., MICHELS H.R., SERRUYS P.W., BROWER R.W. : Unstable angina, coronary spasm, cellular ischemia : a role for Nifedipine ? Accepted for publication in *Am. J. Cardiol.*
8. KALTENBACH M., BECKER H.J., KOBER G., LOOS A. : Veränderungen der Hämodynamik des linken Herzens unter der Wirkung von Nifedipin (Bay a 1040) im Vergleich mit Nitroglycerin. *Arzneim. Forsch.*, 22, 362, 1972.
9. KALTENBACH M., SCHULTZ W., KOBER G. : Effects of Nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.*, 44, 817, 1979.
10. Communication personnelle Pr. M. KALTENBACH.
11. KOBER G., BECKER H.J., KALTENBACH M. : Left ventricular hemodynamics in patients at rest before and after Nifedipine. In : New therapy of ischemic heart disease, edited by Lochner W., Braasch W. and Kroneberg G. Berlin - Heidelberg, New York, Spriniger-Verlag p. 164, 1975.
12. KOCH G. : Beta-receptor and calcium blockade in ischemic heart disease : effects on systemic and pulmonary hemodynamics and on plasma catecholamines at rest and during exercise. 4th International Adalat symposium. October 18th-20th, 1979. Excerpta medica. Amsterdam - Oxford (in press).
13. LANGENDORFF O. : Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Archiv Ges. Physiol.*, 61, 225, 1895.
14. LICHTLEN P., ENGEL H.J., AMENDE I., RAFFLENBEUL W., SIMON R. : Mechanism of various antianginal drugs. Relationship between regional flow behaviour and contractility. In : New therapy of ischemic heart disease, edited by Jaleno AD, and Lichtlen PR. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, p. 14, 1976.
15. LICHTLEN P.R., ENGEL H.J., WOLF R., PRESTCHNER P. : Regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease after Nifedipine. In : International Adalat panel discussion. New experimental and clinical results. Edited by : Paul R. Lichtlen, Eiichi Kimura and Norio Taira. Excerpta medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 69, 1979.
16. MEESTER G.T., ZEELENBERG C., GORTER S., MILLER A.C., HUGENHOLTZ P.G. : Beat-to-beat analysis of left ventricular function parameters. *Eur. J. Cardiol.*, 1, 279, 1974.
17. MEESTER G.T., BERNARD N., ZEELENBERG C., BROWER R.W., HUGENHOLTZ P.G. : A computer system for real time analysis of cardiac catheterization data. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1, 113, 1975.
18. MICHELS H.R., KINT P.P., HAGEMEIJER F., HAALEBOS M., BRAND M. VAN DEN, SERRUYS P.W., HUGENHOLTZ P.G. : Intra aortic balloon pumping in coronary artery disease. *Herz*, 4, 397, 1979.
19. MICHELS H.R., HAALEBOS M., KINT P.P., HAGEMEIJER F., BALAKUMARAN K., BRAND M. VAN DEN, SERRUYS P.W., HUGENHOLTZ P.G. : Intra aortic balloon pumping in myocardial infarction and unstable angina. *Eur. Heart J.*, 1, 31, 1980.
20. RAFF K.H., KOSCHI F., LOCHNER W. : Untersuchungen mit Nifedipin, einer coronargefäßweiternden Substanz mit schneller sublingualer Wirkung. *Arzneim. Forsch.*, 22, 33, 1972.
21. SERRUYS P.W., BROWER R.W., TEN KATEIN H.J., HUGENHOLTZ P.G. : Effect of Nifedipine on regional ventricular shortening during pacing after coronary artery bypass grafting in : international Adalat panel discussion. New experimental and clinical results. Edited by Paul R. Lichtlen, Eiichi Kimura and Norio Taira. Amsterdam - Oxford - Princeton, Excerpta Medica, p. 31, 1979.
22. SERRUYS P.W., KATEN H.J. TEN, BOOMAAN F., MEESTER G.T., BROWER R.W. : Etude de la cinétique ventriculaire régionale par implantation de marqueurs épicardiques radio-opaques. Description de la méthode. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 28, 511, 1979.
23. SERRUYS P.W., HUGENHOLTZ P.G., BROWER R.W. : Raccourcissement myocardique régional et singularité des greffons après chirurgie de pontage aorto-coronarien. *Arch. Mal. Coeur*, 3, 221, 1979.
24. SERRUYS P.W., BROWER R.W., KATEN H.J. TEN, BOM A.H., HUGENHOLTZ P.G. : Regional wall motion from radiopaque markers following intravenous or intra coronary injection of Nifedipine. Accepted for publication in *Circulation* (C96/R).
25. SONNENBLICK E.H., KIRK B.S. : Effects of hypokalemia and ischemia on myocardial contraction. *Cardiology*, 55, 302, 1971.
26. THÉROUX P., FRANKLIN D., ROSS J., KAUFER W.W.S. : Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ. Res.*, 35, 896, 1974.
27. VATER W. : Myocardial oxygen consumption under the influence of Nifedipine (Adalat) in the anesthetized dog. In : New therapy of ischemic heart disease, edited by Lochner W., Kroneberg G. Berlin, Heideberg, New York, Springer Verlag, p. 77, 1975.
28. VERDOOW P.D., CATE F.J. TEN, BOM A.H., SERRUYS P.W., HUGENHOLTZ P.G. : Regional myocardial wall thickening after intravenous and intracoronary infusion of Nifedipine in the anesthetized pig. Submitted for publication.
29. YANG S.S., BENTIVOGLIO L.G., MARANHAO V., GOLDBERG H. : Assessment of Ventricular function. In : From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters. Philadelphia F.A. Davis company, p. 233, 1978.