

# Ефекти от приложението на различни дози Диротон® в късния период на инфаркт на миокарда

В. И. Волков, М. А. Тучинская, О. Е. Запровалная  
Терапевтичен институт, Харков

Направена е оценка на ефективността на употребата на Диротон (лизиноприл) в различни дози (10, 20 и 40 мг) при 55 болни, претърпели инфаркт на миокарда през последните три години, при които са отчетени признаци на сърдечна недостатъчност от II–III функционален клас по NYHA. В резултат на 16-седмично наблюдение, в зависимост от дозировката, е установено намаление на крайния систолен размер на лявата камера, крайния диастолен размер на лявата камера, масата на миокарда на лявата камера, повишени фракции на изтласкване. Установено е понижаване на съдържанието на ендотелин-1, повишена активност на азотния оксид при отсъствие на неблагоприятното въздействие на липиден обмен. Отбелязана е висока ефективност от лечението в групата на пациентите, употребяващи Диротон в средни и високи дози.

**Ключови думи:** ремоделиране на лявата камера, ендотелна дисфункция, Диротон, лизиноприл, слединфарктна кардиосклероза

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), които се използват в медицинската практика от около 30 години, са положили нов етап в лечението на заболявания на сърдечно-съдовата система. Те вече се използват успешно за лечение на пациенти с артериална хипертония, хронична сърдечна недостатъчност (ХСН). В хода на многоцентрови изследвания (Pfeffer M.A., et al., 1992; AIRE, 1993) е установено, че АСЕ-инхибиторите способстват за понижаване на смъртността, намаляват честотата на остри коронарни събития при пациенти, преживели инфаркт на миокарда (ИМ).

Възможно е благоприятните ефекти на АСЕ-инхибиторите в слединфарктния период да се обуславят от основните патогенетични механизми на нарушенията, възникващи през този период: ендотелна дисфункция и слединфарктно ремоделиране.

В резултат на загубата на кардиомиоцити у индивидите, претърпели ИМ, геометрията на кухината на лявата камера (ЛК) и структурно-функционалното състояние на неувредения миокард

претърпяват редица изменения, които са получили наименованието „слединфарктно ремоделиране“ (Беленков Ю.Н. и съавт., 2001).

Процесът на ремоделиране на ЛК след прекаран ИМ е комплексен и динамичен по природа. Той включва прогресиращи изменения на геометрията, обема, масата, структурата на миокарда на ЛК, което често е съпроводено от понижаване на неговите функции и поставя началото на развитие на стагнираща сърдечна недостатъчност, аритмия и повишен риск от смъртност (Беленков Ю.Н. и съавт., 2001).

Резултатите от многобройни рандомизирани изследвания (SOLVD, SAVE, AIRE, ATLAS, TRACE) свидетелстват за възможностите за повишаване на жизнеспособността на болни със сърдечно-съдова патология при назначаване на АСЕ-инхибитори (Packer M. et al., 1999). Понастоящем у никого не възникват съмнения относно целесъобразността и необходимостта от употребата на АСЕ-инхибитори от болните от ХСН. В препоръките на Американската кардиологична асоциация (1997) се отбелязва, че неназначаване на АСЕ-инхибитори в случаи на ХСН е неоправдано и се счита за съзнателно повишаване на риска от смъртност. Въпреки това, механизмите на благоприятното въздействие на АСЕ-инхибиторите до този момент не са окончателно установени.

Първоначалната цел на употребата на АСЕ-инхибитори е била въздействие върху ренин-ангиотензин-алдостеронната система (РААС). В момента е доказано, че повишената активност на РААС способства за рязкото повишаване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания (Alderman M.H. et al., 1991).

Както е известно, РААС представлява „ензимна каскада“, чиято активация под влиянието на АСЕ води до образуването на ангиотензин II (АII) от ангиотензин I (АI), което оказва многостранно и изразено действие върху органите и системите, в т.ч. непосредствено върху тези, които участват в патогенезата на сърдечно-съдовите заболявания:

- АII оказва пряко действие върху артериалните съдове;
- Явявайки се един от основните активатори на алдостеронната секреция, АII намалява отделянето на натрий и увеличава отделянето на калий с урината, което способства за задържането на течност и повишава чувствителността на съдовете към вазопресорни въздействия;
- АII стимулира симпатикоадреналната система благодарение на централните и периферните ефекти, а също така за сметка на влиянието на синтеза на ангиотензин II, хормон;
- АII повишава потребността на миокарда от кислород, увеличавайки прег- и следнатоварването;
- АII влияе отрицателно на фибринолизата, стимулирайки синтеза на плазминоген - активатор инхибитора.

В резултат на изследвания на механизмите на действие на АII е открита тъканна РААС. Установено е (*Dzau V.J., Re R.N., 1987; Dzau V.J., 1988; Naftilan A.J., 1994*), че освен общата РААС, която действа чрез кръвната плазма, съществува и локална РААС, която функционира в тъканите на различни органи, преди всичко в сърцето, бъбреците, мозъка, кръвоносните съдове, както и в мускулите. Въздействието на АII върху тъканните ангиотензинови рецептори стимулира пролиферацията на клетките и ремоделирането на органите и тъканите. Хипертрофията и пролиферацията на гладкомускулните клетки (ГМК) на периферните кръвоносни съдове способства развитието на хипертония и атеросклероза. Ремоделирането на сърцето се проявява чрез хипертрофия на миокарда, развитие на фиброза на миокарда и загуба на кардиомиоцити, проявява се дилатация на ЛК и се развиват симптоми на ХСН.

АСЕ-инхибиторите, подтискайки процеса на образуване на АII, понижават изражението на гореизброените ефекти, при това основната инхибиция на синтеза на АII се осъществява на ниво тъканна РААС.

Освен намаляването на синтеза на АII, не по-маловажен механизъм на действие на АСЕ-инхибиторите е тяхното влияние върху каликреин-кининовата система. Доколкото АСЕ е идентичен на кининаза II, причиняващ разрушаване на брадикинина, подтискането на функциите на този ензим води до намаляване на разрушаването на брадикинина и повишение на концентрацията му в кръвната плазма и в тъканите. Натрупването на брадикинина води до увеличаване на производството на ендотелни съдоразширяващи фактори (азотен оксид (NO), простаглицин и др.), до понижаване на тонуса на съдовете и повишение на кръвотока. (*Gavras H., Garvas I., 1991; Zanzinger J. et al., 1994*).

Всички изброени механизми обуславят разнообразните ефекти на АСЕ-инхибиторите. Понижаването на артериалното налягане (АН), общото съпротивление на периферните съдове, предварителното и последващото натоварване водят до понижаване потребността на миокарда от кислород. Особено

важен е фактът, че, за разлика от много препарати, данните за ефектите на АСЕ-инхибиторите не са съпроводени от рефлекторна тахикардия и активация на симпатиковата нервна система.

Активацията на РААС у пациентите, претърпели ИМ, представлява отговор на организма на понижаването на сърдечното изтласкване. АСЕ-инхибиторите представляват ефективни препарати доколкото от една страна нарушават образуването на АII, а от друга – блокират разпада на брадикинина (*Pfeffer M., Braunwald E., 1990*).

Ефектите на АСЕ-инхибиторите се асоциират не толкова с понижаване на нивото на АН, а по-скоро с корекции на неврохуморалните нарушения, водещи до развитие на дисфункции и хипертрофии на миокарда на ЛК, фиброза и изменения на геометрията на съкращаването му, нарушаване на функциите на ендотелните съдове, хиперплазия на съдовите стени (*Moiseyev V. S. et al. 1994; Lievre M. et al., 1995; Feuerstein G., Weck P., 1999; Ryan T. et al., 1999*).

Целесъобразността на предписването на АСЕ-инхибитори на пациенти с ИМ, с диагноза ХСН, не предизвиква съмнение, но до момента все още се дискутира въпросът за избора на оптимална доза на препарата.

Целта на настоящото изследване е изучаването на влиянието на АСЕ-инхибитора Диротон в зависимост от дозата при пациенти с ИМ, на клиничното протичане, на състоянието на кардиохемодинамиката и хуморалните фактори.

#### ОБЕКТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

В изследването са взели участие 55 мъже (на средна възраст  $50,0 \pm 5,5$  години), преживели ИМ през последните 3 години, с хипертонична болест II стадий, с признаци на сърдечна недостатъчност от II–III функционален клас (ФК) по NYHA. Всички болни са били разпределени в три групи и са употребявали Диротон (лизиноприл), произведен от компания „Gedeon Richter“ и нитрати с продължително действие като базисна терапия (БТ). Дозите на Диротон са били установявани с помощта на бавно титроване, започвайки от 5 мг с постепенно повишаване на дозата на всеки 7 дни, под постоянен контрол на АН. Подложените на изследването от всички групи са получавали, освен БТ, и Диротон.

Болните от 1 група (20 човека) са приемали Диротон в доза 10 мг/денонощие, втората група (22 човека) - в доза 20 мг/денонощие, третата група (13 човека) - в доза 40 мг/денонощие. Изследваните болни са били на стационар (16-20 дни), след което наблюдението е продължило амбулаторно. Лечебният курс е продължил 16 седмици.

В процеса на лечението са оценявани резултатите от лабораторните методи на изследване и структурно-функционалното състояние на сърцето. В кръвната плазма на изследваните пациенти е определяна концентрацията на ендотелин-1 (ЕТ-1) и цикличния гуанозинмонофосфат (цГМФ). Кръвта за анализ е вземана от лакътната вена през периода на изследването (след отмяната на лекарствени препарати за три денонощия) и след приключ-

ване на терапията. За изучаване на нивото на ET-1 е използван имуноензимен метод за определянето на ET-1 в кръвната плазма с помощта на набор от реактиви „Endothelin-1 Elisa system“ (code RPN 228), произведени от фирма „Amersham Pharmacia Biotech“, Великобритания.

Нивото на цГМФ в кръвната плазма е определено чрез имуноензимен метод с помощта на набор от реактиви ИФА-АФ-цГМФ, произведени от компания „БИОИММУНОГЕН“, Москва, Русия.

Ехокардиографското изследване е извършвано на апарат „Алока SSD-280“ по общоприетата методика – ехоимпулсивен метод в двумерен режим. Ултразвуковите диагностични изследвания са провеждани в периода на пребиваването на болните в стационара, след това повторно – при приключването на амбулаторния етап от наблюдението.

Оценявани са показателите, които най-пълно характеризират помпената сърдечна функция – крайният систолен (КСО) и крайният диастолен обем (КДО) на ЛК, крайният систолен (КСР) и крайният диастолен размер (КДР) на ЛК, фракцията на изпомпване (ФИ), а освен това е отчитана и масата на миокарда на ЛК.

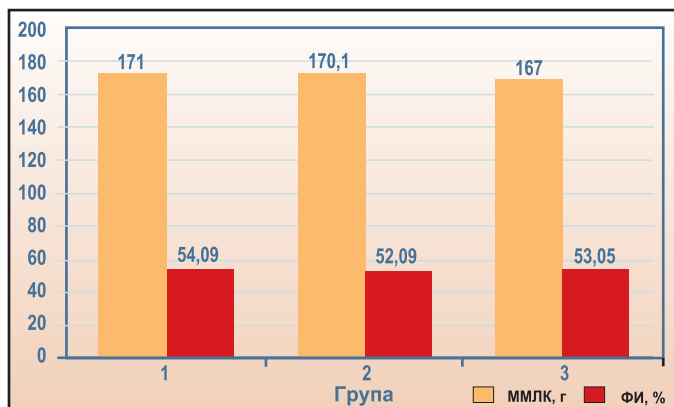
Статистическата обработка на данните е проведена с помощта на програма STATISTICA: Basic Statistics and Tables.

#### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

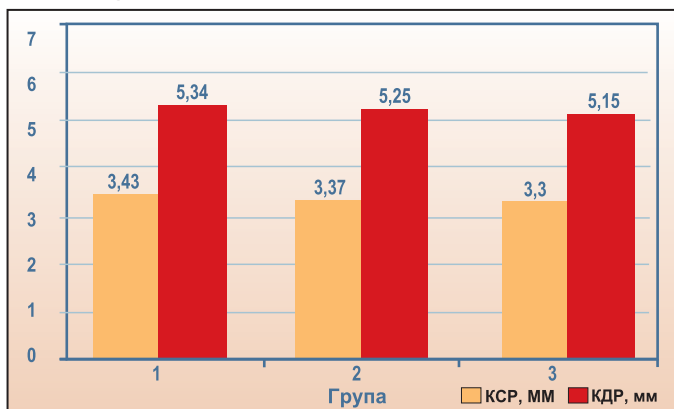
Болните са приели добре лечението с Диротон. Странични ефекти, обусловени от приема на Диротон, са наблюдавани у 4 болни: кашлица при един пациент, световъртеж при двама, кожен обрив при един. Във всички случаи страничните ефекти са слабо изразени и са изчезнали на втория-третия ден след началото на употреба на препарата. Употребата на Диротон се съпровожда от понижаване както на систолното (при болните от първа група – с 16,9 %, от втора – с 18,2 %, и от трета – с 21,1 %), така и на диастоленното (при болните от първа група – с 12,7 %, от втора – с 14,6 %, и от трета – с 16,9 %) АН. Подобни изменения при пациенти със сърдечна недостатъчност са описани и от други автори при проведени остри фармакологични проби при използван АСЕ-инхибитор периндоприл (Тюилье К.р и съвт., 1998). Понижаването на АН под 90/60 mmHg е наблюдавано у трима болни и е било коригирано чрез избор на подходяща доза на препарата.

Употребата на Диротон способства за стабилизацията на общото състояние, намалява изразението на сърдечната недостатъчност: при 4 от 13 пациенти е отбелязано понижаване на сърдечната недостатъчност от III на II ФК.

При болните е отбелязано достоверно намаляване на масата на миокарда на ЛК (ММЛК) (фиг. 1), което свидетелства за регресия на хепертрофията на миокарда: в първа група – с 5,1 %, във втора – с 6,0 %, а в трета – с 7,5 % ( $p < 0,05$ ), така употребата на Диротон във високи дози се оказва по-ефективна, отколкото в ниски и средни дози. Отбелязва се повишение на ФИ: при болните от I



Фиг. 1. Влияние на употребата на препарата Диротон на ММЛК и ФИ



Фиг. 2. Влияние на употребата на препарата Диротон на размерите на ЛК

група – с 3,9 %, от II група – с 4,7 %, от III група – с 7,1 % ( $p < 0,05$ ), което показва, че употребата на Диротон във високи дози оказва по-изразено въздействие върху съкращаването на миокарда.

В резултат на лечението се наблюдава намаляване на КРС (фиг. 2) в I група – с 4,7 %, във II група – с 6,3 %, в III група – с 8,1 % ( $p < 0,05$ ). Тоест под влиянието на Диротон във високи дози КРС се понижава с 1,7 пъти повече в сравнение с влиянието при употребата му в ниски дози и 1,3 пъти повече в сравнение с употребата на Диротон в средни дози. Понижение на КДР се наблюдава (фиг. 2): при болни от I група – с 2,9 %, от II група – с 4,6 %, от III група – с 6,4 % ( $p < 0,05$ ). По този начин употребата на Диротон във високи дози оказва два пъти по-изразено въздействие върху КДР, отколкото в ниски дози.

Тези резултати съвпадат с данните, получени от Я. А. Орлова и съавтори (1997), които въз основа на резултати от магнитно-резонансна терапия са установили, че за разлика от сърдечния гликозиден дигоксин, АСЕ-инхибиторът еналаприл не само подобрява клиничното състояние на болни от сърдечна недостатъчност, но също така блокира процеса на ремоделиране на ЛК.

Коригиращото действие на АСЕ-инхибитора върху ремоделирането на сърцето е потвърдено от експериментално изследване, проведено от S. Goldstein и съавтори (1994), които са сравнявали ефективността на тримесечна монотерапия с еналаприл (10 мг/денонощие) и дигоксин (0,25

мг/денонощие) при 21 кучета с ХСН (ФИ ЛК 30-40%). С помощта на вентрикулография е установено, че употребата както на гизоксин, така и на еналаприл и довела до увеличение на ФИ и КДО, но единствено при използването на еланаприл действително се снижава сферичния индекс.

Положителните хемодинамични изменения при дългосрочна употреба на АСЕ-инхибитори способстват за регресия на хипертрофията на ЛК, при което се отбелязва намаляване на ММЛК при тяхното използване както в хипотензивни гози, така и в гози, невлияещи на нивото на АН (*Moiseyev V.S. et al., 1994; Lievre M. et al., 1995*).

Механизмът на регресия на хипертрофията на ЛК е обусловен както от хемодинамичните, така и от метаболитните ефекти на ИАСЕ: инхибирането на синтеза на АII, влияещо отрицателно върху налягането в ЛК и коронарния кръвоток, и предпазването от разпад на бридикинина, който обратно, повишава налягането в ЛК, коронарния кръвоток и съкратимостта на миокарда.

За регресията на хипертрофията на ЛК играят роля също така и антипролиферативните свойства на АСЕ-инхибиторите. Понижаването на образуването на АII намалява синтеза на колаген и хипертрофията на мускулните влакна за сметка на влиянието на фактора на ръста и подтискането на синтеза на белтъчини. При сравнителна оценка на влиянието на АСЕ-инхибиторите и АII-антагонистите върху хипертрофията на миокарда е отбелязан по-изразен ефект при АСЕ-инхибиторите, доколкото при тяхната употреба регресията се обуславя не толкова чрез намаляване на влиянието на АII, но също така и чрез антимиотогенните и антипролиферативните свойства на ендотелния фактор на релаксация (ЕФР) и простациклина, чието съдържание се повишава под въздействието на брадикинина. Като цяло, по данни на R.D. Farhu и съавтори (1997), кининовият механизъм обезпечава около 30% от антипролиферативното действие на АСЕ-инхибиторите. Повишаването на плътността и напречно-секционната площ на повърхността на капиллярите на миокарда е следствие на регресията на хипертрофизиралата ЛК. Освен това се отбелязва ангиогенеза на капиллярите и колатералните коронарни съдове, която протича и при липса на изменения на ММЛК (*Griendling K.K. et al., 1993*). Това също способства за подобряване на кръвоснабдяването на миокарда.

Наред с положителната динамика на структурно-функционалното състояние на сърцето, при болните се подобряват и показателите от лабораторните изследвания (табл.1).

Нарушението на функционалното състояние на ендотела при болни от ИМ е обусловено от възникване на дисбаланс между ендотелните вазоконстрикторни и вазорелаксиращи фактори.

В динамиката на лечението при изследваните пациенти е отбелязано действително понижаване на съдържанието на ET-1, заедно с това сме наблюдавали значително повишаване на съдържанието на цГМФ. Промяната на нивото на цГМФ може да се разглежда като косвен показател на ефективността на ЕФР (NO). ЕФР оказва мощно антипролиферативно действие на съдовата стена на ГМК. Освен това, действайки на ширината на съдовете, ЕФР води до редица важни системни ефекти, насочени към защита на съдовата стена и предотвратяване на тромбо-образувания: блокира агрегацията на тромбоцитите, спира окислението на липопротеините с ниска плътност и производството на ET, забавя експресията на молекулите на адхезия, пречатства моноцитната и тромбоцитната адхезия на съдовите стени. Колкото по-високо е съдържанието на ЕФР, толкова по-голяма е устойчивостта на ендотела към въздействието на различни увреждащи фактори.

Понижаването на съдържанието на мощния вазоконстриктор ET-1 свидетелства за подобряване на нарушената ендотелнозависима вазорелаксация при пациенти с ХСН, претърпели ИМ, при употреба на Диротон. Нашите резултати съвпадат с данните, получени от S. Mushahwar и съавтори (1997), които са представили резултати от плацебо-контролирано лечение на 19 болни от ХСН (на средна възраст 60 г., ФИЛК 39%), които са приемали лизиноприл в денонощна доза 5-20 мг. Установено е, че изходното равнище на ET в кръвната плазма е било значително повишено (80,05 пг/мл), а след 12-седмична терапия се е понижило с повече от 90%. ( $p < 0,001$ ). Такъв ефект, но при 4-седмична употреба на еналаприл (10-20 мг/денонощие), са получили L. Malaya и съавтори (1994). Изследвани са 144 болни от ХСН (III ФК по NYHA), от които 48 са приемали плацебо. Терапията с еналаприл е довела до действително понижаване на ET концентрацията (от  $20,09 \pm 3,92$  до  $15,21 \pm 3,38$  пг/мл). Това се потвърждава и чрез резултатите от клинични изследвания, проведени от J. Bold и съавтори (1995), които са регистрирали понижаване на нивото на ET-1 под

Изследвана група	Количество изследвани	ET-1 пг/мл		цГМФ, пмол/мл	
		преди лечението	след лечението	преди лечението	след лечението
1	20	9,43±0,05	8,36±0,45*	6,48±0,40	7,5±0,30*
2	22	9,61±0,90	8,13±0,10*	6,35±0,57	7,89±0,44*
3	13	9,79±0,51	7,89±0,40*	6,01±0,72	8,10±0,54*
* $p < 0,05$					

Табл. 1. Съдържание на факторите, определящи съдовия тонус, в кръвната плазма на пациенти с ХСН, преживели ИМ, при лечение с Диротон

Група изследвани	П	ОХС, ммол/л		ЛП ХСВП, ммол/л		ТГ, ммол/л	
		преди лечението	след лечението	преди лечението	след лечението	преди лечението	след лечението
1	20	5,93±0,25	5,06±0,20*	0,90±0,02	0,94±0,03	1,87±0,03	1,72±0,04*
2	22	6,12±0,30	5,13±0,20*	0,91±0,02	0,96±0,01*	1,87±0,05	1,96±0,04*
3	13	6,04±0,21	4,92±0,21*	0,84±0,03	0,90±0,02*	1,90±0,05	1,71±0,05*

\*p&lt;0,05.

Група изследвани	П	ЛП ХСНП, ммол/л		ЛП ХСОНП, ммол/л	
		преди лечението	след лечението	преди лечението	след лечението
1	20	3,61±0,20	3,20±0,10*	0,69±0,05	0,79±0,05*
2	22	3,69±0,27	3,012±0,22*	0,70±0,06	0,81±0,07*
2	13	3,82±0,36	3,11±0,21*	0,61±0,07	0,80±0,06*

\*p&lt;0,05.

Табл. 2. Показатели на липидния обмен в динамиката на лечението с препарата Диротон на пациенти с ХСН, преживели ИМ

Влиянието на еналаприл, а в хода на клинично изследване с цилазаприл и фозиноприл се наблюдава нормализиране на тонуса на съдовете, нарушен в резултат на въвеждането на ЕТ-1 (Schiffrin E.L. et al., 1994; Wroblewsky H. et al., 1998).

Употребата на Диротон във високи дози не оказва неблагоприятно въздействие върху липидния обмен. В нашето изследване е отбелязано действително понижаване на нивото на общия холестерол (ОХС), триглицеридите (ТГ), повишение на нивото на свързания с липопротеини с висока плътност холестерол (ЛП ХСВП) (табл. 2).

Терапията с АСЕ-инхибитори би трябвало да е продължителна (доживотна), при използване на дози, които са максимално приемливи за пациентите (Глезер М.Г., 2000).

По такъв начин Диротон намалява изражението на ендотелна дисфункция у пациенти с ИМ, с диагноза ХСН, премахва дисбаланса между ендотелните вазоконстрикторни и вазорелаксиращи фактори.

#### ИЗВОДИ

1. АСЕ-инхибиторът Диротон се явява ефективно средство при лечението на пациенти, претърпели ИМ, с диагноза хипертонична болест във втори стадий, със сърдечна недостатъчност от II–III ФК. Употребата на Диротон подобрява клиничното развитие на заболяването за сметка на понижаване на изражението на сърдечната недостатъчност.
2. Диротон понижава КСР ЛК, КДР ЛК, ММЛК, повишава ФИ, което свидетелства за забавяне на процеса на ремоделиране.
3. При реализацията на вазопроекторните ефекти особено значение има способността на АСЕ-инхибиторите да намаляват изражението на ендотелната дисфункция, която се проявява в понижаване на съдържанието на най-мощния ендогенен вазоконстриктор ЕТ-1 и повишаване на нивото на ендотелния фактор на релаксация (NO).

4. Употребата на Диротон във високи и средни дози е по-ефективна, отколкото в ниски дози. Необходимо е единствено дозите да се подбират внимателно, под постоянен медицински контрол, особено при нарушени функции на бъбреците и понижено АН. При добра поносимост на препарата дозите могат да се повишават до постигане на максимален ефект.

Превел от руски:  
Христина Цигуларова

#### Книгопис

1. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф. Т. (2001) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Квинаприл и эндотелиальная дисфункция. Москва, 86 с.
2. Глезер М. Г. (2000) Современная тактика терапии при артериальной гипертензии. Матер. I национального конгресса кардиологов России. Москва, 10-12 октября 2000 г.
3. Орлова Я. А., Мареев В.Ю., Синицын В. Е. (1997) Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка. *Кардиология*, 2: 4–9.
4. Тюльбе К., Ричард К., Луезлати Х. (1998) Влияние периндоприла на гемодинамику у больных с застойной сердечной недостаточностью. *Междунар. мед. журн.*, 6:511–518.
5. Alderman M.N., Madhavan S., Ooi W.L. (1991) Association of the rennin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *New Engl. J. Med.*, 324: 1098-1104.
6. Bold J., Menges T., Wollbruck M. (1995) Continuous i.v. administration of ACE inhibitor enalaprilat in the critically ill: effects on regulations of circulatory homeostasis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 25 (Suppl. 3): 416–423.
7. Dzau V.J. (1988) Cardiac rennin – angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Amer. J. Med.*, 84:22-27.
8. Dzau V.J., Re R. N. (1987) Evidence for the existence of rennin in the heart. *Circulation.*, 75 (suppl.1):1134–1136.
9. Farhy R.D., Peterson E., Scicli A.G. (1997) Kinins and the events influenced by an angiotensin-converting enzyme inhibitor during neointima formation in the rat carotid artery. *J. Hypertens* 15(4): 421–429.
10. Feuerstein G., Weck P. (1999) Cardiac remodeling: from concept to therapeutics. *Heart Fail. Rev.*, 4: 7–19.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.