

# Сърдечно-съдово ремоделиране: състояние, което променя миокарда и кръвоносните съдове

Д-р Борислав Георгиев, г-р Данаил Аврамов, г-р Иван Иванов  
Национална кардиологична болница

## Концепцията за сърдечно-съдовото ремоделиране

Сърдечно-съдовото ремоделиране е процес, индуциран от комбинирането на сърдечно-съдови рискови фактори, които водят до промяна на структурните и функционалните характеристики на миокарда и кръвоносните съдове. Той протича в два етапа: **предклиничен етап** без изява на клинични симптоми и **клиничен етап**, характеризиращ се с прогресия на предклиничното състояние и действие на допълнителни отключващи механизми, които водят до клинична изява на органните увреждания. Неинвазивните образни техники днес позволяват прецизната оценка на предклиничния етап и подобряват стратификацията на клиничния риск при индивидите без симптоматика. Сърдечно-съдовото ремоделиране засяга едновременно сърцето и кръвоносните съдове.

## Сърдечно ремоделиране

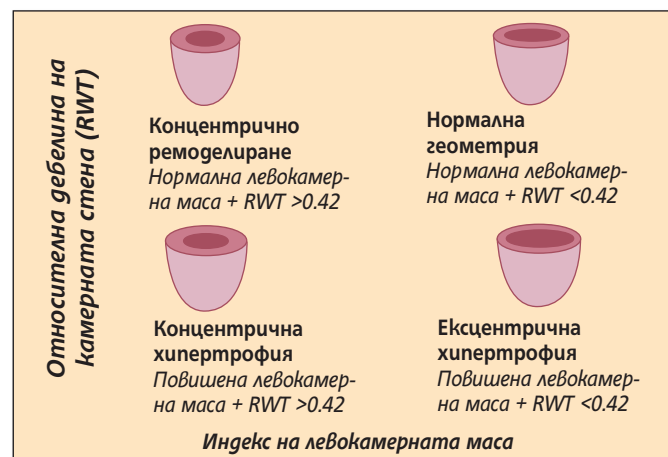
С термина сърдечно ремоделиране се означават структурни промени, засягащи лявата камера, а така също и лявото предсърдие, настъпили в резултат на левокамерна диастолна дисфункция.

Левокамерната хипертрофия е ехокардиографски установимо повишение на масата на лявата камера и основен белег за сърдечно-съдов риск в общата популация,<sup>1-3</sup> който е прогностичен фактор за настъпване на сърдечно-съдов инцидент, независимо от наличието на други рискови фактори, като възраст и наличие на артериална хипертония или коронарна артериална болест.<sup>4</sup> Регресията на левокамерната хипертрофия се смята за прогностичен признак в клинични условия.<sup>5</sup>

Днес вече знаем, че левокамерното ремоделиране е много по-комплексен процес, отколкото се смяташе първоначално, който може да настъпи дори преди левокамерната маса да достигне критичния размер, който дефинира наличието на левокамерна хипертрофия. На базата на два параметъра на левокамерната маса, измерени ехокардиографски, и относителната

дебелина на стената се диференцират три типа на левокамерно ремоделиране (фиг. 1).<sup>6, 7</sup> Концентрично ремоделиране също допринася за сърдечно-съдовия риск.<sup>8, 9</sup>

Много фактори изграят роля в патофизиологията на левокамерната концентрична геометрия. Основен стимул за развитието ѝ е хемодинамичното натоварване, особено повишеното следнатоварване поради артериална хипертония.<sup>10</sup> Освен това за повишението на левокамерната маса могат да допринесат генетични фактори,<sup>11</sup> полът,<sup>12</sup> ръстът,<sup>12</sup> възрастта<sup>13</sup> и други, по-малко известни фактори на средата.<sup>14</sup> На структурно ниво механизмът на концентричната хипертрофия се дължи на дисбаланс между повишена-



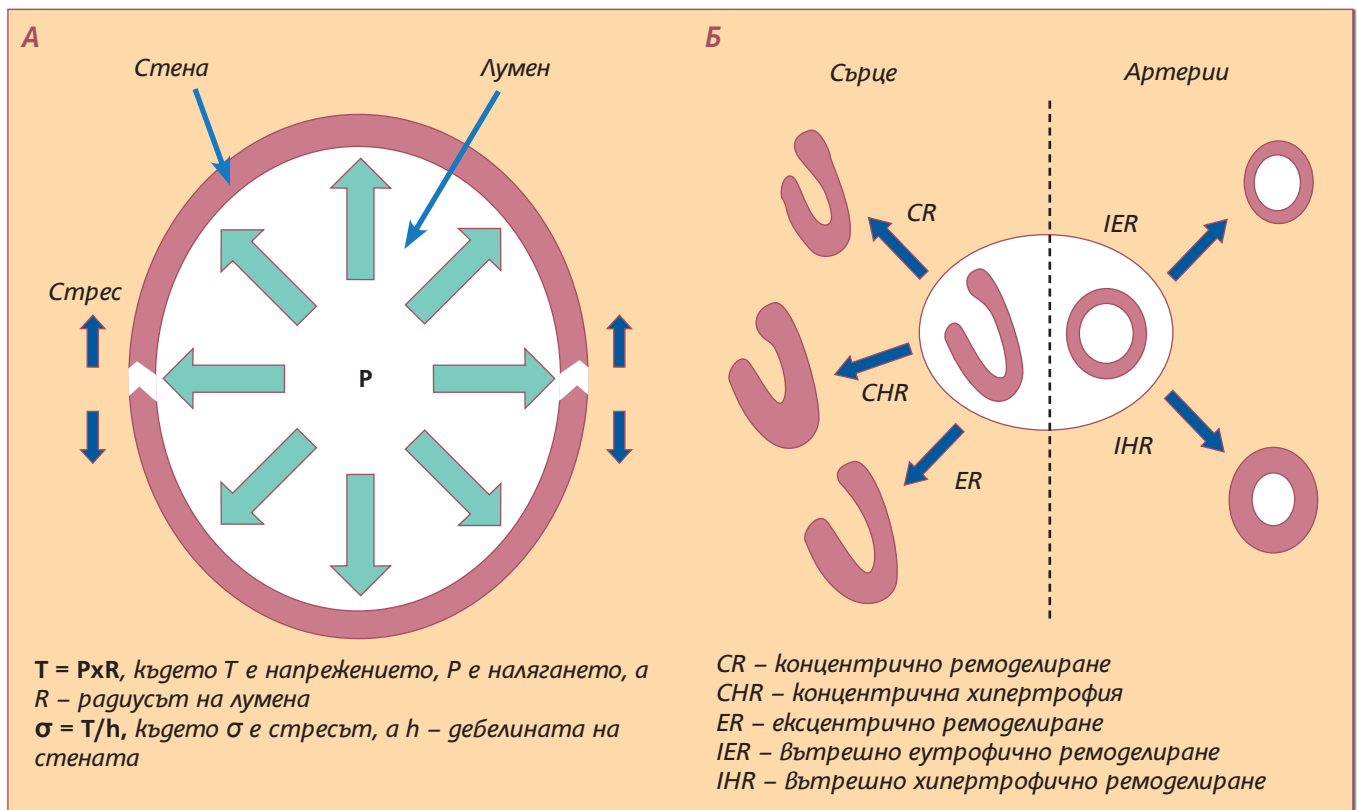
Фиг. 1. Четири типа геометрия на лявата камера, установявани ехокардиографски. Комбинацията от индекса на левокамерната маса и относителната дебелина на камерната стена подпомагат диференцирането на нормалната камерна геометрия от концентричното ремоделиране и концентричната и ексцентричната хипертрофия, които са патологични. Концентричната левокамерна хипертрофия се развива при задебеляване на камерната стена, съпроводено със значително повишение на левокамерната маса. Ексцентричната левокамерна хипертрофия се характеризира със значително повишение на левокамерната маса, дължащо се основно на патологично повишение на вътрешния диаметър на левокамерната кухина.

та продукция на колаген и редуцираното разграждане на межклетъчния матрикс поради дисфункцията на инхибиторите на тъканните металопроотеинази – протеолитични ензими, които разграждат екстрацелуларния матрикс.<sup>15</sup> Следователно, левокамерната геометрия се определя от засилване на фибротичните процеси в миокарда – интерстициална фиброза, която е отговорна и за левокамерната диастолна дисфункция, която настъпва като резултат от повишената ригидност на миокарда.<sup>16</sup> Голям брой фактори имат отношение към този процес – механичният стрес, симпатиковата нервна система, агонистите на куплираните с G-протеин рецептори и постоянната стимулация на тези рецептори (особено тези за адренергичните лиганди), цитокини и растежни фактори, ангиотензин II и ендотелин-1, които стимулират възпалителните процеси и атеросклерозата в съдовете, тъканното ремоделиране и левокамерната хипертрофия.<sup>17</sup> Фибробластната пролиферация, увреждането на колагеновата структура на тъканта и повишеното количество на колагена в интерстициалното и периваскуларното пространство са процеси, активирани от ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС),<sup>18</sup> ключов фактор в прогресията на сърдечно-съдовата болест. Диастолната дисфункция на лявата камера е патологично състояние, което се диагностицира лесно с помощта на доплерово изследване на трансмитралния ток, но гали предхожда и/или съпровожда развитието на левокамерната хи-

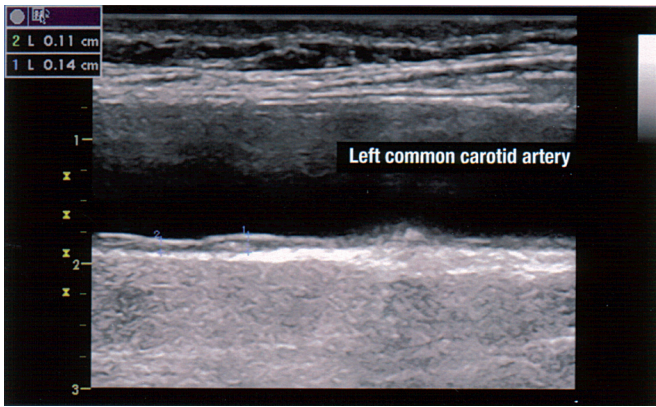
пертрофия все още не е известно.<sup>19, 20</sup> Фактът, че нивото на мозъчния натриуретичен пептид, което се повишава постепенно с прогресията на диастолната дисфункция,<sup>21</sup> се повишава и при пациенти с диастолна сърдечна недостатъчност, независимо от степента на повишение на левокамерната маса,<sup>22</sup> а така също и фактът, че миокардната диастолна дисфункция може да бъде установена и при пациенти без хипертрофия,<sup>23</sup> подкрепят схващането, че левокамерната диастолна дисфункция предшества, а след това съпътства левокамерната хипертрофия.

### Съдово ремоделиране

Терминът съдово ремоделиране се отнася до всяка промяна в структурата на артериалната стена с хемодинамична и хормонална генеза.<sup>24, 25</sup> Тези промени настъпват като компенсаторен отговор към повишения стрес на артериалната стена, който се дължи на повишеното артериално налягане.<sup>24</sup> На фиг. 2 са представени факторите, имащи отношение към отговора на сърцето и съдовете към повишения стрес. Съдовото ремоделиране засяга стените на малките и големите артерии и се индуцира от много различни патофизиологични механизми. Кръвотокът генерира напречен стрес (поради силите на триене, действащи върху артериалната стена), което води до освобождаване на вазоактивни субстанции от ендотела, повлияващи артериалния тонус и растеж.<sup>25</sup> В ендотела се произвеждат много мощни вазодилататори



Фиг. 2. Отговор на съдовата стена към артериалната хипертония. Функционалното нарушение води до развитие на структурно нарушение на съдовата стена – задебеляване на стената и понижение на отношението стена/лумен.



Фиг. 3. Пример за патологично повишена дебелина интима-медия  $IMT = 1.1$  mm на общата каротидна артерия.  $IMT$  се приема за норма до 0.9 mm и за повишена в интервала 0.9–1.2 mm; при стойност над 1.2 mm се приема наличие на организирана плака. Повишението на  $IMT$  е възприет маркер за ранна атероматозна съдова болест.

(ендотелен релаксиращ фактор и простациклин) и вазоконстриктори (ангиотензин II и ендотелин),<sup>26</sup> които имат краткосрочни ефекти върху съдовия тонус и дългосрочни ефекти върху артериалната структура и тези ефекти се подчертават от невро-хормоналната стимулация на симпатиковата нервна система и РААС.<sup>27</sup> На структурно ниво съдовото ремоделиране се определя от клетъчна пролиферация или регресия и експанзия на екстрацелуларния матрикс.

Измененията в големите еластични и мускулни артерии (аорта и каротидни артерии) не водят до развитие на съдова резистентност, но засягат общия артериален комплайънс и разпространението на пулсовата вълна<sup>24</sup> и представляват компенсаторен механизъм към повишения стрес чрез увеличение на диаметъра на лумена и дебелината на съдовата стена, което ехокардиографски се изразява с повишение на дебелината интима-медия (фиг. 3). В по-малките артерии от преобладаващо мускулен тип (феморална, брахиална и радиална) луменът не се променя, но се наблюдава повишение на отношението лумен/артериална стена.<sup>24</sup>

Друг белег на съдово ремоделиране е повишената артериална ригидност (или пониженият комплайънс на артерията), развиваща се в резултат на атеросклерозата при хипертония, захарен диабет, мютюнопушене

и дислипидемия. Освобождаваният от ендотела азотен оксид играе важна роля в модулирането на съдовата ригидност, а ангиотензин II, който е ключов компонент на РААС, също причинява съдово увреждане и повишава съдовата ригидност.<sup>28</sup> Артериалната ригидност може да бъде оценена чрез неинвазивни методи, като определяне на модула на еластичност,<sup>29</sup> чрез ехография с висока резолюция<sup>30</sup> или анализ на пулсовата вълна.<sup>31</sup> Индексите на съдовия комплайънс са предиктори за клиничния изход при сърдечно-съдовите инциденти.<sup>32</sup>

Друг важен фактор в патогенезата на атеросклерозата е ендотелната дисфункция, която може да бъде количествено изследвана чрез ехографска изобразителна техника или ендотел-зависима, медиурана от кръвотока вазодилатация.<sup>33</sup> Редуцията на ендотел-зависимата вазодилатация е друг прогностичен маркер на съдовото ремоделиране в предклиничния етап.<sup>33-36</sup>

### Камерно-съдови взаимодействия и сърдечно-съдово ремоделиране

Сърцето и съдовата система са в тесни анатомични и функционални връзки; така например сърдечно-съдовата система има възможност да регулира сърдечния дебит и системното артериално налягане, да реагира адекватно спрямо повишението на сърдечната честота и преднатоварването. Тези възможности зависят от състоянието на сърцето и съдовете.<sup>36</sup> Камерно-съдовите взаимодействия се проявяват чрез различни зависимости: напр. левокамерната геометрия е в зависимост от дебелината интима-медия на съдовете (табл. 1),<sup>37-41</sup> а левокамерната хипертрофия често е във връзка с наличието на атеросклеротични плаки на каротидната артерия.<sup>42</sup> Тези изменения в сърцето и съдовете имат общи патофизиологични механизми, вкл. компенсаторен отговор към промените в хемодинамиката, медиурани от активацията на налични в циркулацията вещества, продуцирани локално от сърдечно-съдовата система.

### РААС и сърдечно-съдовото ремоделиране

Повечето от функциите на ренина, чието освобождаване от бъбречните юкстагломеруларни клетки

Сърдечно ремоделиране	Съдово ремоделиране
Регресия на левокамерната хипертрофия по пътя на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• регресия на миокардната фиброза</li> <li>• повишена експресия на колаген тип III и нормализиране на отношението колаген тип I/тип III*</li> <li>• редукция на левокамерната маса</li> </ul>	Забавяне на прогресията на атеросклерозата по пътя на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• регресия на дебелината интима-медия на каротидната артерия</li> <li>• редукция на експресията на <math>vCAM-1</math>, <math>iCAM-1</math>, <math>E</math>-селектина, индуциран от окислените LDL и <math>TNF-\alpha</math></li> </ul>
Обратно развитие на концентричната геометрия на лявата камера	Подобрене на артериалния комплайънс Подобрене на ендотел-зависимата вазодилатация Антиоксидантни ефекти върху съдовите ендотелни клетки*
* Ефекти, наблюдавани изключително при АСЕ-инхибитори, притежаващи SH-група в молекулата си	

Табл. 1.



се регулира от нивото на артериалното налягане, са медириани от продукцията на ангиотензин II от ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Тази система е и основен стимул за секреция на алдостерон от надбъбречните жлези, модулирайки по този начин и минералкортикоидния отговор към промените в приема на натрий и обемното натоварване. РААС участва във всички етапи на развитие на сърдечно-съдовата болест, тъй като нейните ефекторни молекули (особено ангиотензин II) имат директен патолофизиологичен ефект върху множество тъкани, сред които ендотела, гладката мускулатура, миокарда и интерстициума.<sup>43</sup> Следователно РААС играе ключова роля в прогресията на сърдечно-съдовата болест, основно чрез стимулиране на конверсията на ангиотензин I към ангиотензин II, който оказва въздействие върху специфични рецептори (основно върху ангиотензиновите рецептори тип 1 и 2) и регулира съдовия тонус и кръвотока, освобождаването на алдостерон от надбъбречната кора и повлиява колагеновия метаболизъм.<sup>44</sup>

Блокадата на РААС осигурява органна протекция, медириана по пътя на антихипертензивни, противовоспалителни, антипролиферативни и понижаващи оксидативния стрес механизми (фиг. 4).<sup>45</sup>

### АСЕ-инхибиторите, съдържащи SH-група в молекулата си, подобряват сърдечно-съдовото ремоделиране

АСЕ-инхибиторите реализират ефекта си чрез блокиране на конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II. Ангиотензин II-рецепторните блокери имат подобни ефекти, блокирайки селективно  $AT_1$ -рецепторите – алтернативен и по-директен подход за инхибиция на ефектите на ангиотензин II. Освен че са антагонисти и на  $AT_2$ -рецепторите, АСЕ-инхибиторите понижават

Автори	Брой лица	Дебелина интимамедия	Левакамерна маса	Относителна дебелина на стената
Roman MJ et al. <i>Circulation</i> 1992 <sup>44</sup>	86	↑↑	-	↑
Garipey J, et al. <i>Hypertension</i> 1993 <sup>41</sup>	50	↑↑	-	↑↑
Suurkula H, et al. <i>Arterioscler Thromb</i> 1994 <sup>45</sup>	174	↑	↑	↑
Lemne C, et al. <i>Stroke</i> 1995 <sup>42</sup> 145		↑	↑	-
Roman MJ, et al. <i>Hypertension</i> 1995 <sup>43</sup>	444	↑	↑↑	-

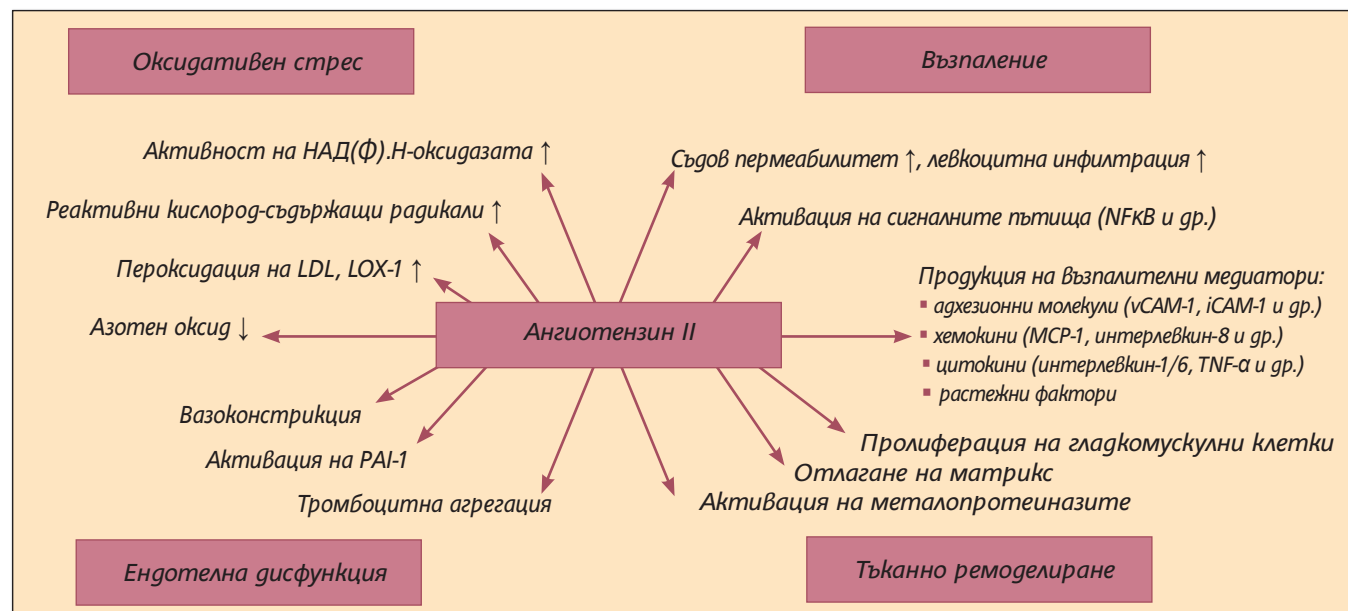
Табл. 2. Геометрия на лявата камера и каротидна атеросклероза

и разграждането на брадикинина и вероятно на това се дължат някои от страничните им благоприятни ефекти.<sup>46, 47</sup>

АСЕ-инхибиторите могат да се разделят на две големи групи в зависимост от това дали съдържат сулфхидрилна (SH) група в молекулата си (табл. 1). Структурните, фармакодинамичните и фармакокинетичните характеристики на различните АСЕ-инхибитори са представени в табл. 3.

### Ефект на АСЕ-инхибиторите върху сърдечното ремоделиране

Клинични проучвания показаха, че АСЕ-инхибиторите редуцират ефективно левокамерната маса и индуцират регресията на левокамерната хипертрофия.<sup>48-51</sup> Мета-анализ на данните за антихипертензивната терапия на левокамерната хипертрофия при 2357 пациенти установи абсолютна редукция на левокамерната маса 44.7 г при терапия с АСЕ-инхибитори спрямо 22.8 г за бета-блокери, 26.9 г за калциевите антагонисти и 21.4 г за диуретиците.<sup>52</sup> Тези резултати съвпадат с резултатите от проучването Veterans' Administration Trial,



Фиг. 4. Ангиотензин II и неговите увреждащи ефекти върху органите

които показват, че АСЕ-инхибиторите и диуретиците превъзхождат калциевите антагонисти по отношение на регресията на левокамерната хипертрофия.<sup>49</sup>

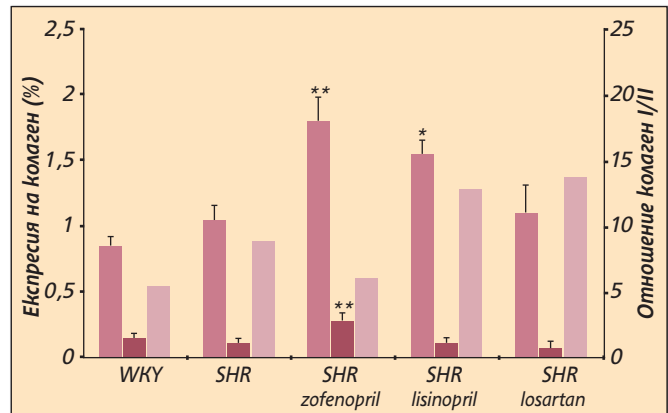
АСЕ-инхибиторите имат благоприятен ефект и върху систолната и диастолната функция, което води до регресия на миокардната фиброза.<sup>53, 54</sup> Терапия с АСЕ-инхибитор в продължение на 1 година води до значимо подобрене на фракционалното съксяване на стената, основно поради тенденцията за нормализиране на левокамерната геометрия.<sup>51</sup>

### Ефект на АСЕ-инхибиторите върху съдовото ремоделиране

Много данни потвърждават специфичния антиатеросклеротичен ефект на АСЕ-инхибиторите.<sup>55-58</sup> Резултатите от клиничните проучвания показват, че АСЕ-инхибиторите имат благоприятен ефект върху регресията на съдовата атеросклероза, оценена чрез дебелината интима-медия на каротидната артерия.<sup>57, 58</sup> Мета-анализ на 8 рандомизирани проучвания, включващи общо 3329 пациенти със захарен диабет или коронарна болест на сърцето, показва, че антихипертензивната терапия с АСЕ-инхибитор, бета-блокери и калциев антагонист сигнификантно редуцира прогресията на задебеляването на каротидната артерия със 7  $\mu\text{m}$  годишно в сравнение с плацебо или липса на терапия.<sup>59</sup>

### Допълнителни ефекти на АСЕ-инхибиторите, съдържащи SH-група

Някои протективни съдови ефекти на АСЕ-инхибиторите са свързани изключително със SH-групата. Проучване върху ендотелни клетки от човешка пъпна вена *in vitro*<sup>60</sup> показва, че АСЕ-инхибиторът зофеноприл, съдържащ SH-група в молекулата си, води до сигнификантна, дозозависима редукция на реактивните кислород-съдържащи



Фиг. 5. Експресия на колаген тип I и III и отношение колаген тип I/тип III при 24-седмични плъхове WKY, спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) без терапия и спонтанно хипертензивни плъхове на терапия със зофеноприл (10 mg/kg дневно), лизиноприл (10 mg/kg дневно) или лосартан (10 mg/kg дневно). Средни стойности ( $\pm$ SEM);

\*  $p < 0.05$  спрямо спонтанно хипертензивни плъхове

\*\*  $p < 0.05$  спрямо нелекувани спонтанно хипертензивни плъхове

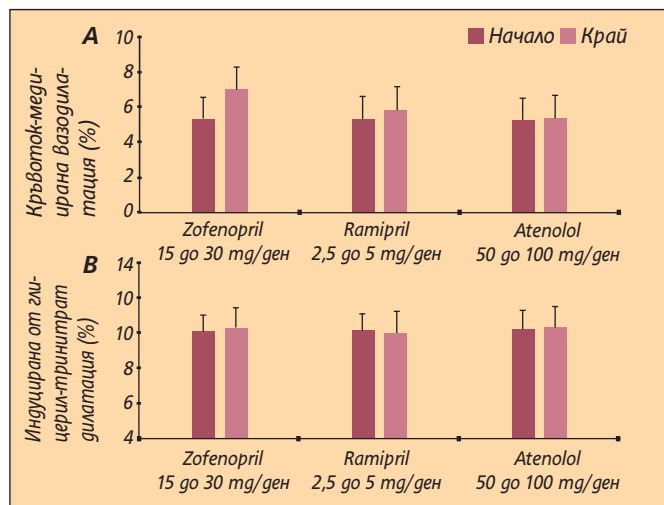
щащи радикали и супероксиди, образувани при окислението на холестерола, свързан с липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол), и на тумор-некротичния фактор  $\alpha$ ; тези ефекти не се наблюдават при терапия с еналаприл, който не съдържа SH-група. Зофеноприл, но не и еналаприл, сигнификантно и дозозависимо редуцира експресията на съдовата клетъчна адхезионна молекула 1 (vCAM-1), интрацелуларната клетъчна адхезионна молекула 1 (iCAM-1) и E-селектина. Това показва, че АСЕ-инхибиторите със SH-група могат да бъдат изключително полезни в инхибицията на процеса на образуване на пенести клетки, забавяйки по този начин развитието на атеросклерозата.

Друг механизъм, който може да стои в основата на анти-атеросклеротичното действие на АСЕ-инхибиторите, е способността им да протектират ендотела от оксидативния стрес чрез инхибиция на образуването на ангиотензин II, мощен индуктор на

Молекула	Път на екскреция	Полуживот (часове)	Приложение (дневно)	Липофилност*	Активна група
Enalapril	Бъбречен ( $\approx$ 20% непроменен)	11	1	1	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Ramipril	Бъбречен (60%) Чернодробен (40%)	3 (ramiprilat)	1	23	$\text{COO}_2\text{H}_5$ $\text{COO}_2\text{H}_5$
Perindopril	Бъбречен	3.5	1	2	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Lisinopril	Бъбречен	12.6	1	n.d.	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Quinapril	Бъбречен	3	1	34	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Trandolapril	Бъбречен (33%) Чернодробен (66%)	16–24	1	n.d.	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Cilazapril	Бъбречен	9	1	n.d.	$\text{COO}_2\text{H}_5$
Fosinopril	Бъбречен и чернодробен	11.5	1	100	ОРОН
Sartopril	Бъбречен (75%)	<3	1–3	9	SH
Zofenopril	Бъбречен (69%) Чернодробен (26%)	5.5	1	92	SH

\*fosinopril = 100 n.d. = неопределен

Табл. 3. Фармакодинамични, фармакокинетични и структурни характеристики на различни АСЕ-инхибитори



Фиг. 6. А. Кръвоток-медицирана вазодилатация на брахиалната артерия. В. Индуцирана от глицерил-тринитрат дилатация, изразена като максимална процентна промяна в дилатацията на брахиалната артерия при пациенти с хипертония в началото на проучването и след 8-седмична терапия със зофеноприл, рамиприл и атенолол. Средни стойности ( $\pm$ SD),  $p < 0.001$

продукцията на активни радикали в съдовата стена.<sup>61</sup> Проучване *in vitro*, изследващо ефектите на два АСЕ-инхибитора със SH-групи – зофеноприл и каптоприл, върху оксидативния стрес в ендотелни клетки от говежда аорта, показва, че и двата медикамента повишават продукцията и биоактивността на азотен оксид и понижават оксидативния стрес в ендотела, като ефектът е по-изразен при зофеноприл.<sup>62</sup>

По-високата ефективност на АСЕ-инхибиторите, съдържащи SH-група, е потвърдена и при хора. След 12-седмична терапия със зофеноприл при пациенти с хипертония се наблюдава редукция на окислението на LDL и на нивата на асиметричния диметил-L-аргинин (компетитивен инхибитор на ендотелната NO-синтаза), а така също и нормализиране на нивата на маркерите на системния стрес.<sup>63</sup> Тези промени не се наблюдават при терапия с еналаприл. Наскоро проведено рандомизирано проучване показва предимствата на АСЕ-инхибиторите, съдържащи SH-група в молекулата си, по отношение на ендотелната функция при пациенти с умерена хипертония без органични увреди.<sup>64</sup> 8-седмичната терапия със зофеноприл, но не и с рамиприл (несъдържащ SH-група АСЕ-инхибитор) и бета-блокера атенолол, води до сигнификантно повишение на ендотел-индуцираната кръвоток-медицирана вазодилатация, като не се наблюдават разлики между трите медикамента относно артериалната дилатация, индуцирана от сублингвален прием на глицерил-тринитрат (фиг. 6). Наблюдавана е също така сигнификантна редукция на нивата на маркерите на оксидативния стрес, като хидропероксици, изопростани, циркулиращи окислени LDL, vCAM-1 и iCAM-1.

В заключение, сърдечно-съдовото ремоделиране е сигнификантен предиктор за развитие на сърдечно-съдова болест и настъпване на сърдечно-съдов инцидент.

Експериментални и клинични проучвания показват, че АСЕ-инхибиторите са много ефективни в контрола и обратното повлияване на сърдечно-съдовото ремоделиране, независимо от антихипертензивния си ефект. АСЕ-инхибиторите възстановяват геометричните характеристики на лявата камера и индуцират регресия на левокамерната хипертрофия, атенюират съдовата атеросклероза и подобряват артериалния комплайънс. Освен сигнификантните си антиоксидантни ефекти върху съдовите ендотелни клетки, АСЕ-инхибиторите, съдържащи SH-група в молекулата си – като каптоприл и зофеноприл, също играят роля в разпределението на колагена в процеса на регресия на левокамерната хипертрофия чрез повишение на експресията на по-флексибилния колаген тип III, оказват особено благоприятни ефекти върху нивата на vCAM-1, iCAM-1 и E-селектина и подобряват ендотелната функция на периферните артерии.

#### Книгопис

- Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105:173–8.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Uec* 1990; 322:1561–6.
- Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1829–35.
- Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88:1444–55.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–6.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. for the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79–108.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550–8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–52.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871–8.
- Laragh JH, Brenner BM. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. Raven Press, New York, 1995.
- Post WS, Larson MG, Myers RH, et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; 30:1025–8.
- de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251–60.

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