

АНГИОТЕНЗИН II И ИНФАРКТ МИОКАРДА

О.П. Шевченко, А.О. Шевченко

Кафедра кардиологии, Российский государственный медицинский университет, Москва

Ангиотензин II и инфаркт миокарда

О.П. Шевченко, А.О. Шевченко

Кафедра кардиологии, Российский государственный медицинский университет, Москва

Обсуждается роль ангиотензина II в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Ангиотензин II участвует в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) при атеросклерозе. Он способствует воспалению интимы сосудов, вызывает оксидативный стресс, апоптоз клеток, ремоделирование матрикса, обладает протромботическим действием, способствует расширению зоны инфаркта и развитию постинфарктного ремоделирования миокарда. Уменьшение синтеза ангиотензина II под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) снижает смертность и улучшает отдаленный прогноз у больных острым ИМ. У больных хронической ишемической болезнью сердца, в том числе после ИМ, ингибиторы АПФ также снижают смертность, риск повторного ИМ и улучшают качество жизни.

Ключевые слова: ангиотензин II, инфаркт миокарда, ингибиторы АПФ, лизиноприл.

РФК 2008;3:105–110

Angiotensin II and myocardial infarction

O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko

Chair of cardiology, Russian State Medical University, Moscow

The role of angiotensin II in pathogenesis of cardiovascular diseases is discussed. Angiotensin II participates in development of acute myocardial infarction (MI) in patients with atherosclerosis. It contributes to inflammation of vessel intima, oxidative stress, cells apoptosis, matrix remodeling, has pro-thrombotic action, promotes MI expansion and post-MI remodeling. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors reduce mortality and improve prognosis of patients with acute MI. In patients with ischemic heart disease including patients after MI ACE inhibitors reduce mortality, risk of repeated MI as well as improve quality of life.

Key words: angiotensin II, myocardial infarction, ACE inhibitor, lisinopril.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:105–110

Важная роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе основных заболеваний сердечно-сосудистой системы известна давно. Высокая активность РАС ассоциируется не только с нежелательными гемодинамическими сдвигами, которые стабилизируют артериальное давление (АД) на высоком уровне, нарушают микроциркуляцию, приводят к структурным изменениям сердца, но и с усилением патологических процессов, способствующих развитию ИМ [1–8]. С появлением в клинической практике препаратов, блокирующих активность ангиотензина II, появилась надежда на улучшение прогноза у этих пациентов.

На ранних этапах исследований наибольший интерес вызвали гемодинамические эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В 80-х и 90-х годах XX века внимание исследователей было приковано к изучению эффектов, происходящих при блокаде активности РАС у больных артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью [4–8]. Положительное влияние ИАПФ при ишемической болезни сердца (ИБС) обнаружилось совсем недавно. При этом, к возможности применения ИАПФ в остром периоде ИМ поначалу относились с большой осторожностью [2, 4–6, 9–12].

В настоящее время эффекты ИАПФ при ИБС необходимо рассматривать неразрывно с их влиянием на процессы, происходящие при атеросклерозе. Почти 90 лет атеросклероз считали инфильтративным заболе-

ванием, вызванным пропитыванием сосудистой стенки липидными частицами. Смена таких представлений произошла совсем недавно [4, 13, 14]. Выяснилось, что на всех этапах атерогенеза в основе патологических изменений сосудов лежит воспаление. Активность воспаления при атеросклерозе определяет скорость развития патологических процессов. Но самое главное это то, что воспаление вызывает патологические изменения в структуре атеросклеротической бляшки, в результате чего бляшка становится очень ранимой и особо подверженной повреждениям [4, 9, 10, 13, 14].

Повреждение атеросклеротической бляшки запускает процесс тромбообразования, а тромб закрывает просвет артерии, что является наиболее частой причиной ИМ. Почти 100 лет исходили из простой формулы – «чем тяжелее стеноз – тем хуже прогноз» – и лишь недавно стали понимать, что риск развития ИМ определяет не только степень механического сужения коронарной артерии, но и активность воспаления. Процессы эндогенной деструкции бляшки до сих пор нами не распознаются, а самая характерная черта ИМ в большинстве случаев – это его непредсказуемость и неожиданность возникновения. Поэтому клинически ИМ у большинства больных возникает как бы спонтанно [4, 13, 14].

Ангиотензин II и окисление липидов

Окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) приводит к образованию большого числа различных со-

единений, которые могут по-разному участвовать в атеросклеротическом процессе [4, 13, 15]. Окислительная модификация липидов и апоВ-белка представляет собой структурную и функциональную дезорганизацию, делающую невозможным утилизацию и использование их в качестве строительного и энергетического субстрата. Модифицированные липопротеины не просто становятся балластом в интиме сосуда, а оказывают раздражающее действие на близлежащие клетки, которые воспринимают их как чужеродную субстанцию и запускают механизмы защиты [4, 13, 14, 16-18].

Получены данные, подтверждающие важную роль ангиотензина II в развитии окислительного стресса в сосудистой стенке. Ангиотензин II усиливает продукцию свободных радикалов макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, что увеличивает перекисное окисление ЛПНП. Помимо этого, он стимулирует экспрессию цитокинов (фактор некроза опухоли, провоспалительные цитокины, тромбоцитарный фактор роста). Окисленные формы ЛПНП оказывают выраженное проатерогенное действие [4, 13, 14]. Окислительный стресс в клетках сосудистой стенки сопровождается накоплением в атеросклеротической бляшке продуктов, образующихся в результате взаимодействия свободных радикалов кислорода с белками и липидами [4]. Более того, уровень продуктов свободнорадикальных реакций в циркулирующей крови значимо коррелирует с факторами риска атеросклероза. У больных ИБС повышен в крови уровень изопростанов, образующихся в ходе неферментативного перекисного окисления липидов.

Значение PAC при атерогенезе

Многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что ангиотензин II и активация PAC играют важную роль в патогенезе АГ, воспаления, атеросклероза и застойной сердечной недостаточности. Избыточный уровень ренина в крови (не соответствующий экскреции натрия) сопровождается достоверным увеличением риска ИМ [19]. Полиморфизм гена АПФ коррелирует с высокой концентрацией ангиотензина II в крови и высоким риском ИМ. В экспериментах на животных ангиотензин II стимулировал развитие атеросклероза на фоне гиперхолестеринемии. Подавление активности PAC путем введения ИАПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), напротив, препятствует развитию атеросклероза у животных [19-22].

Активные формы кислорода могут выступать в качестве медиаторов эффектов ангиотензина II. Результатом каскада внеклеточных и внутриклеточных реакций является образование свободных радикалов кислорода. Так, свободные радикалы, участвующие в окислении ЛПНП, продуцируются тканевыми макро-

фагами, входящими в состав атеросклеротической бляшки. Основным ферментом, катализирующим образование супероксид-аниона в гладкомышечных клетках, является мембранная НАДФН-оксидаза, которая продуцирует более 90% активных радикалов кислорода.

Ангиотензин II – мощный активатор НАДФН-оксидазы. Специфической изоформой НАДФН-оксидазы, экспрессирующейся в гладкомышечных клетках, является белок Nox1. Этот фермент стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток под действием ангиотензина II [23-25].

Свободные радикалы, продуцируемые в клетках в ответ на гормональные стимулы, могут действовать как вторичные посредники. Действительно, стимуляция гладкомышечных клеток под действием тромбоцитарного фактора роста или ангиотензина II сопровождается усилением продукции свободных радикалов. Супероксид-анион продуцируется гладкомышечными клетками, в основном, в ходе внутриклеточных реакций. Предотвращение образования свободных радикалов кислорода блокирует передачу внутриклеточного сигнала тромбоцитарного фактора роста.

Биологические эффекты провоспалительных цитокинов, факторов роста и свободных радикалов во многом схожи, что подтверждает общность процессов воспаления и окислительного стресса [4, 13, 14, 26-28].

Повреждение атеросклеротической бляшки при ИМ

Механические свойства фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки определяют ее устойчивость к повреждению. Эти свойства определяются количеством коллагена в фиброзной покрышке, пространственной ориентацией коллагеновых волокон и составом протеогликанов межклеточного матрикса. Фиброзная покрышка разрывается, если механическое напряжение, создаваемое кровью, превысит ее упругие свойства.

Кроме того, нельзя исключить спонтанное и самопроизвольное разрушение покрышки в результате протеолитических процессов, которые часто наблюдаются в различного рода гранулемах. Как бы то ни было, устойчивость атеросклеротической бляшки к разрыву определяется метаболизмом коллагена, который синтезируется гладкомышечными клетками. Некоторые цитокины (в частности гамма-интерферон (ИФН-γ), выделяемый Т-лимфоцитами) ингибируют выработку коллагена гладкомышечными клетками. Выделяемые тромбоцитами факторы (TGF-β, PDGF) оказывают противоположное действие на гладкомышечные клетки, и под их влиянием происходит усиление синтеза коллагена [4, 9, 10, 13, 14]. Макрофаги, активированные цитокинами Т-лимфоцитов или моди-

фицированными липопротеинами, выделяют металлопротеиназы и другие эластолитические ферменты (калпесины S и K). Эти ферменты разрушают волокна коллагена, уменьшая толщину покрышки и снижая ее механическую устойчивость к разрыву. Фиброзная покрышка оказывается под меняющимся влиянием противоположных сил [4,9,10,13,14,16,29-31].

До развития ИМ только у 15% больных степень стеноза превышала 70%. Причиной развития острого коронарного синдрома является увеличение размеров стеноза, вызванное тромбом на поверхности атеромы, а не прогрессирующим увеличением размеров самой атеромы. Это положение подтверждают результаты тромболитической терапии у больных ИМ. По данным коронарографии, у большинства больных ИМ после успешного тромболитического лечения степень сужения коронарной артерии не превышает 50% [4,9,10,13,14,18,31-34].

Применение ИАПФ в остром периоде ИМ

До 1992 г высказывались опасения относительно назначения ИАПФ больным ИМ, поскольку гипотензивный эффект ИАПФ должен приводить к снижению коронарного кровотока. Исследование CONSENSUS II, результаты которого были опубликованы в 1992 г, подтвердило эти опасения [35,36]. В этом исследовании ставилась задача изучить возможность применения эналаприла в момент острой стадии ИМ. В исследование были включены 6090 больных. После рандомизации больные получали эналаприл или плацебо в течение 24 часов после развития острого ИМ. Назначение эналаприла начиналось с внутривенного введения, затем препарат назначался перорально [36]. Эналаприл не снижал смертности больных в течение 180 дней после ИМ. Исследование было досрочно прекращено из-за отсутствия какого-либо положительного эффекта и большого количества случаев смерти в группе больных, получавших эналаприл [36,37].

Несмотря на неудачу первого опыта применения ингибитора АПФ при остром ИМ, интерес к применению этих препаратов сохранялся. Он ещё больше усилился после публикации в 1992 г результатов исследования SAVE, которые продемонстрировали явный положительный эффект ИАПФ в раннем постинфарктном периоде. Организаторы исследования SAVE особое внимание уделили тщательному титрованию дозы ИАПФ, что позволило избежать развития у больных артериальной гипотензии [38].

Результаты исследования GISSI-3 заставили вновь вернуться к обсуждению проблемы применения ИАПФ в момент острой стадии ИМ. Организаторы исследования учли возможность вредных эффектов артериальной гипотензии у больных ИМ. В качестве лечебного препарата был выбран ИАПФ, обладающий наиболее подходящими для этого характеристиками – лизиноприл. В от-

личие от большинства других ингибиторов АПФ лизиноприл не является пролекарством, т.е. для образования активного соединения он не нуждается в метаболизме в печени, у него имеется очень высокая биодоступность и отсутствует взаимодействие с другими лекарственными средствами. При использовании лизиноприла необходимо титровать дозу препарата в зависимости от уровня АД [39].

Лизиноприл назначался в первые сутки после острого ИМ. Начальная доза составляла 5 мг, затем (если позволял уровень АД) ее постепенно увеличивали до 20 мг. Помимо сравнения эффектов препарата с плацебо, ставилась задача оценить взаимодействие ИАПФ с аспирином, β -адреноблокаторами и тромболитиками. Впервые была продемонстрирована безопасность применения лизиноприла в остром периоде ИМ. Отмечено его положительное влияние на смертность больных и отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, применяемыми в остром периоде ИМ. Применение лизиноприла в первые часы ангинозного приступа уменьшает размеры зоны повреждения миокарда. Основное снижение смертности на фоне приема лизиноприла отмечалось в первые 4 суток госпитализации и обуславливалось уменьшением случаев разрывов миокарда (снижение риска составило 51%), электромеханической диссоциации и левожелудочковой недостаточности. Отмечена и тенденция к снижению внезапной аритмической смерти. Дальнейшее наблюдение показало, что благоприятный эффект лизиноприла на выживаемость сохраняется в течение 5 лет [40].

В исследовании ISIS-4 изучалось действие каптоприла, назначавшегося в первые 24 ч ИМ. Через 5 нед смертность больных, получавших ИАПФ, была достоверно меньше, чем среди больных, получавших плацебо. Положительный эффект лечения был особенно заметен у больных с более высоким риском (больные с повторным ИМ, признаками сердечной недостаточности, передней локализацией инфаркта) [41].

В исследовании SMILE больные принимали ИАПФ начиная с первых суток ИМ в течение 6 нед. Изучалось влияние такой терапии на показатели смертности через год. Результаты исследования превзошли все ожидания: смертность больных, принимавших ИАПФ в остром периоде ИМ, была существенно ниже, чем у больных, получавших в это время плацебо. Даже небольшой по продолжительности приём ингибитора АПФ в остром периоде положительно сказывался на прогнозе больных в отдалённом периоде [42].

В исследовании HEART сравнивали влияние на прогноз больных лечения ингибитором АПФ, назначаемым в первые сутки ИМ и спустя 2 нед после начала ангинозного приступа на прогноз. Исследование было прекращено раньше времени из-за явного преиму-

щества раннего назначения ИАПФ. Помимо уменьшения размеров ИМ, уменьшалась выраженность ремоделирования левого желудочка; его систолическая функция оказывается лучше, чем при более позднем назначении терапии [20-22,43]. Результаты мета-анализа, включавшего более 100000 больных, показали, что ИАПФ по сравнению с плацебо достоверно снижают смертность в течение 30 дней после острого ИМ (7,1% против 7,6%). Наибольший эффект ИАПФ отмечался в подгруппах больных с высоким риском неблагоприятных событий (сердечная недостаточность, ИМ передней локализации). Назначение ИАПФ также снижало риск развития сердечной недостаточности, но не риск повторного ИМ или мозгового инсульта. При этом на фоне приема ИАПФ чаще отмечались артериальная гипотония (17,6% против 9,3%) и нарушения функции почек (1,3% против 0,6%). Наибольшая польза от приема ИАПФ отмечалась в течение первой недели после развития острого ИМ (из 239 спасенных жизнью 200 смертей были предотвращены в течение первой недели) [22,43-46].

Расчёты показали, что раннее назначение ИАПФ позволяет спасти не менее 5 из 1000 пролеченных больных. При более позднем назначении эффект оказывается менее выраженным. Максимально положительный эффект наблюдается у больных с нарушением сократительной функции левого желудочка, но при отсутствии тяжёлой сердечной недостаточности. В то же время, при назначении ИАПФ больным ИМ необходимо исключать возможность развития артериальной гипотен-

зии, поскольку это ухудшает кровоснабжение миокарда и повышает риск смерти [47].

ИАПФ и сердечная недостаточность у больных ИМ

Причиной развития сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМ, являются нарушение сократительной функции сердца и ремоделирование миокарда. Являясь вначале проявлением адаптивных и компенсаторных процессов, ремоделирование миокарда с течением времени становится нежелательным процессом, приводящим к нарушению сократительной функции левого желудочка [45-47].

В течение нескольких дней после развития ИМ происходит расширение зоны инфаркта и компенсаторной гипертрофии жизнеспособного миокарда (рис. 1). Это сопровождается дилатацией левого желудочка, происходящей в течение последующих месяцев и вовлекающей участки как поврежденного, так и неповрежденного миокарда. В основе развития и прогрессирования сердечной недостаточности лежит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы в раннем периоде ИМ. Вазоконстрикция, увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка и расширение его полости являются основными стимулами прогрессирующего ремоделирования миокарда [48-50].

Степень ремоделирования миокарда левого желудочка может быть определена путем оценки его размеров и сократительной функции. Показатели объемов

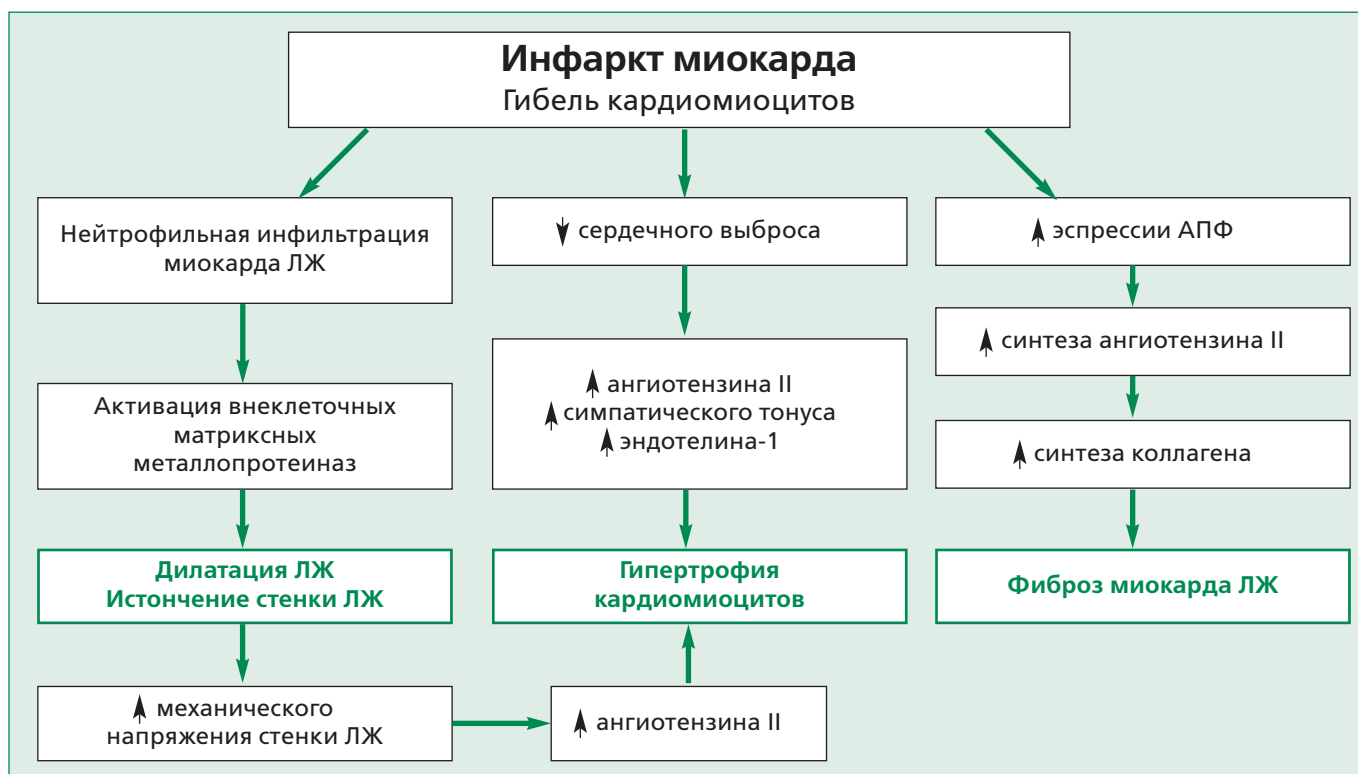


Рисунок 1. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных острым ИМ

левого желудочка, особенно его конечный систолический объем, имеют важное прогностическое значение, даже большее, чем фракция выброса или размер зоны инфаркта. Наиболее благоприятный прогноз характерен для больных без дилатации левого желудочка. Своевременное и адекватное восстановление кровотока в пораженной артерии или снижение перегрузки левого желудочка ограничивают ремоделирование миокарда в раннем и отдаленном постинфарктном периоде [51–53]. После эффективной реваскуляризации миокарда эффективность ИАПФ в профилактике нежелательных событий была ниже. Таким образом, наибольшая эффективность ИАПФ при остром ИМ отмечается у больных с более высоким риском дилатации левого желудочка.

В ряде исследований ИАПФ назначались на длительный срок начиная с 48 ч после развития острого ИМ. В эти исследования включались больные с высоким риском нежелательных событий. В этом случае ИАПФ продемонстрировали большую эффективность, чем при их кратковременном назначении. Так, в исследование SAVE были включены 2230 больных с фракцией выброса левого желудочка < 40%. Больным в течение 3–16 дней после развития острого ИМ назначали каптоприл или плацебо. Спустя 42 мес на фоне приема каптоприла отмечено снижение смертности на 20%. Положительный эффект каптоприла регистрировался независимо от проведенного тромболизиса и назначения аспирина или β -адреноблокаторов [38,54,55].

Помимо влияния на ремоделирование миокарда левого желудочка, ИАПФ улучшают прогноз у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и сохранной сократительной функцией левого желудочка. В исследование HOPE включались больные с признаками атеросклероза коронарных или периферических артерий, сахарным диабетом и дополнительными факторами риска с сохранной сократительной функцией левого желудочка. ИАПФ рамиприл в дозе 10 мг в сутки назначался 651 больному; 826 больных получали плацебо на протяжении 5 лет. На фоне приема ИАПФ отмечалось снижение частоты сердечно-сосудистой смерти на 26%, ИМ – на 20%, мозгового инсульта – на 32%, сердечной недостаточности – на 33% и осложнений сахарного диабета – на 16%. Особенно эффективны ИАПФ были у больных с сопутствующим сахарным диабетом [51–53,56].

Заключение

Результаты исследований показывают, что ИАПФ обладают положительным эффектом при их назначении как в ранние сроки ИМ, так и позже, особенно у больных с высоким риском нежелательных событий. Эти препараты снижают смертность, улучшают качество жизни и отдаленный прогноз у пациентов с ИБС. При назначении ИАПФ в первые сутки после ИМ необходима титрация дозы препарата под контролем АД и функции почек.

Литература

1. Вебер В.Р., Бритов А.Н. Профилактика и лечение АГ. Великий Новгород: Виконт; 2002.
2. Карпов Ю.А. ИАПФ: от снижения АД до профилактики осложнений и улучшения прогноза. Сердце 2002;1(4):192–4.
3. Лопатин Ю.М. Антигипертензивные эффекты ингибитора АПФ периндоприла (взгляд с позиции исследования ASCOT-BPLA). Кардиоваск тер профилактик 2006;(3):83–7.
4. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. ИБС. М.: Реафарм; 2005.
5. Stone C.K., Uretsky B.F., Linnemeier T.J. et al. Hemodynamic effects of lisinopril after long-term administration in congestive heart failure. Am J Cardiol 1989;63(9):567–70.
6. Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1983;2(4):755–63.
7. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988;259(4):539–44.
8. Brown E.J. Jr., Chew P.H., MacLean A. et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. Am J Cardiol 1995;75(8):596–600.
9. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. М.: Реафарм; 2003.
10. McMurray J.J., Young J.B., Dunlap M.E. et al. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. Am Heart J 2006;151(5):985–8.
11. Deedwania P.C. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. Heart Failure 1995;11:121–3.
12. Uretsky B.F., Shaver J.A., Liang C.S. et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional, and biochemical responses. Am Heart J 1988;116 (2 Pt 1):480–8.
13. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм; 2004.
14. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. АГ и ожирение. М.: Реафарм; 2006.
15. Busse R., Fleming I., Hecker M. Endothelium-derived bradykinin: implications for angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22(Suppl 5):S31–S36.
16. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991;83(6):1849–65.
17. Spinale F.G., Holzgreffe H.H., Mukherjee R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and the progression of congestive cardiomyopathy. Effects on left ventricular and myocyte structure and function. Circulation 1995;92(3):562–78.
18. Taylor K., Patten R.D., Smith J.J. et al. Divergent effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II-receptor antagonism on myocardial cellular proliferation and collagen deposition after myocardial infarction in rats. J Cardiovasc Pharmacol 1998;31(5):654–60.
19. Anvari A., Tel Z., Schmidt A. et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphism in coronary disease and malignant ventricular arrhythmias. Cardiovasc Res 1999;43(4):879–83.
20. Ertl G., Kloner R.A., Alexander R.W., Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Circulation 1982;65(1):40–8.

21. Bussman W.D., Micke G., Hildenbrand R., Klepzig H. Jr. Captopril in acute myocardial infarction: beneficial effects on infarct size and arrhythmias. *Clin Cardiol* 1995;18(8):465–70.
22. Oldroyd K.G., Pye M.P., Ray S.G. et al. Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68(8):713–8.
23. Anderson T. Current trials on angiotensin-converting enzyme inhibitors and endothelial dysfunction. *Can J Cardiol* 1998;14(Suppl D):33D–34D.
24. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94(3):258–65.
25. Hornig B., Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. *Drugs* 1997;54(Suppl 5):42–7.
26. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16(4):447–56.
27. Nakamura M., Funakoshi T., Arakawa N. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(5):1321–7.
28. Hornig B., Arakawa N., Drexler H. Effect of ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl G):G48–G53.
29. McKay R.G., Pfeffer M.A., Paternak R.C. et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74(4):693–702.
30. Pfeffer J.M., Pfeffer M.A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57:84–95.
31. Weber K.T. Targeting pathological remodeling concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000;102:1342–5.
32. Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L. et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324(16):1098–104.
33. Remme W.J. Bradykinin-mediated cardiovascular protective actions of ACE inhibitors. A new dimension in anti-ischaemic therapy? *Drugs* 1997;54(Suppl 5):59–70.
34. Goetz R.M., Holtz J. Enhanced angiotensin-converting enzyme activity and impaired endothelium-dependent vasodilation in aortae from hypertensive rats: evidence for a causal link. *Clin Sci* 1999;97(2):165–74.
35. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429–35.
36. CONSENSUS trial group. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69(1):103–10.
37. Swedberg K., Held P., Kjekshus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327(10):678–80.
38. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moy L.A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327(10):669–77.
39. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343(8906):1115–22.
40. Pedrazzini G., Santoro E., Latini R. et al. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. *Am Heart J* 2008;155(2):388–94.
41. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669–85.
42. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332(2):80–5.
43. Ali S.M., Brown E.J. Jr., Nallapati S.R., Alhaddad I.A. Early angiotensin converting enzyme inhibitor therapy after experimental myocardial infarction prevents left ventricular dilation by reducing infarct expansion: a possible mechanism of clinical benefits. *Coron Artery Dis* 1998;9(12):815–22.
44. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97(22):2202–12.
45. Schuster E.H., Bulkley B.H. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation* 1979;60:1532–8.
46. Carstensen S., Bonarjee V.V., Berning J. et al. Effects of early enalapril treatment on global and regional wall motion in acute myocardial infarction. CONSENSUS II Multi Echo Study Group. *Am Heart J* 1995;129(6):1101–8.
47. Edner M., Bonarjee V.V., Nilsen D.W. et al. Effect of enalapril initiated early after acute myocardial infarction on heart failure parameters, with reference to clinical class and echocardiographic determinants. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Clin Cardiol* 1996;19(7):543–8.
48. Bonarjee V.V., Carstensen S., Caidahl K. et al. Benefit of converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients receiving beta-blockade after myocardial infarction. CONSENSUS II multiecho study group. *Am Heart J* 1996;132(1 Pt 1):71–7.
49. Jugdutt B.I., Schwarz-Michorowski B.L., Khan M.I. Effect of long-term captopril therapy on left ventricular remodeling and function during healing of canine myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(3):713–21.
50. Brown E.J. Jr., Swinford R.D., Gadde P., Lillis O. Acute effects of delayed reperfusion on myocardial infarct shape and left ventricular volume: a potential mechanism of additional benefits from thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(7):1641–50.
51. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100(23):2312–8.
52. Shotan A., Widerhorn J., Hurst A., Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96(5):451–6.
53. David D., Jallad N., Germino F.W. et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with a history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther* 1995;2(10):806–13.
54. Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moy L.A. et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994;90(4):1731–8.
55. Yusuf S., Pepine C.J., Garces C. et al. Effect of enalapril on MI and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340(8829):1173–8.
56. Pfeffer M.A., Domanski M., Rosenberg Y. et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Am J Cardiol* 1998;82(3A):25H–30H.