

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛСИДОМИНА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

И.И. Синицина, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова, Т.А. Гембицкая

Кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Опыт применения молсидомина у больных стабильной стенокардией

И.И. Синицина, В.А. Орлов, Г.Ю. Захарова, Т.А. Гембицкая

Кафедра клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

**Цель исследования.** Изучить антиангинальную и антиишемическую активность молсидомина при стабильной стенокардии II-III функционального класса (ФК).

**Материал и методы.** В исследование включено 45 больных со II ФК (31 человек) и III ФК (14 человек) стенокардии. Все пациенты получали молсидомин в индивидуальных дозах в течение 3 месяцев. Антиангинальную и антиишемическую эффективность молсидомина оценивали при помощи велоэргометрических тестов.

**Результаты.** Лечение молсидоминем больных стабильной стенокардией II-III ФК привело к исчезновению стенокардии у 41,7% больных и уменьшению депрессии сегмента ST при велоэргометрической нагрузке.

**Заключение.** Молсидомин является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом при II-III ФК стенокардии и обеспечивает стабильный эффект при длительном применении.

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, молсидомин, толерантность к физической нагрузке.

**РФК 2007; 2:20-25**

## The experience of molsidomine usage in patients with stable angina pectoris

I.I. Sinitcina, V.A. Orlov, G.U. Zacharova, T.A. Gembitskaya

Chair of clinical pharmacology and therapy, Russian Medical Academy of postgraduate education, Moscow

**Aim.** To evaluate antianginal and antiischemic activity of molsidomine (Corvaton) in stable angina pectoris of II-III functional class (FC).

**Material and methods.** 45 patients with II FC (31 persons) and III FC of angina (14 persons) were included into the study. All patients took molsidomine in individual doses during 3 months. Antianginal and antiischemic activity of molsidomine was estimated by veloergometric tests.

**Results.** Molsidomine therapy resulted in disappearance of angina pectoris in 41,7% of patients with stable angina of II-III FC and reduction of ST depression.

**Conclusion.** Molsidomine is an effective antianginal and antiischemic medicine in patients with stable angina of II-III FC and provides the stable effect during long-term usage.

**Key words:** exertional angina pectoris, molsidomine, tolerance for physical burden

**Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:20-25**

Благодаря влиянию на системный и коронарный кровоток, параметры центральной и периферической гемодинамики, эндотелий сосудистой стенки и агрегационные свойства крови молсидомин применяется в терапии стенокардии, инфаркта миокарда и ХСН [10].

Действие препарата при ишемической болезни сердца связывают с расширением крупных коронарных артерий [14, 15, 25], улучшением кровотока в ишемизированной зоне [18, 19], снижением потребности миокарда в кислороде [13], усилением дезагрегации тромбоцитов [19, 22]. Имеет значение и гемодинамическое разгрузка миокарда [3, 4] с улучшением кровоснабжения в субэндокардиальных областях.

В 1994 г. на российском рынке зарегистрирован корватон (фирма Хехст), который выпускается в 2 формах: корватон-форте (1 таблетка 4 мг) и корватон-ретард (1 таблетка 8 мг). В проведенном на базе 8 российских центров исследовании антиангинальной и антиишемической активности корватона при лечении 356

больных установлено, что монотерапия при II-III ФК стенокардии эффективна у 76,1% больных, при этом суточная доза 8 мг оказалась достаточной у 31,7% больных, 12 мг – у 22,5%, 16 мг – у 21,9%. При ВЭМ через 3 мес. лечения наблюдалось достоверное увеличение максимальной мощности нагрузки с  $69,7 \pm 0,7$  до  $86,8 \pm 1,7$  Вт, уменьшение частоты снижения сегмента ST с  $67,5 \pm 1,5$  до  $43,5 \pm 2,7\%$  и частоты приступов стенокардии с  $84 \pm 1,9$  до  $55,1 \pm 2,7\%$  [7]. Полученные результаты аналогичны данным по клинической эффективности молсидомина и по влиянию молсидомина на толерантность к физической нагрузке [14, 15, 17, 24].

Эффект молсидомина при ХСН обусловлен увеличением венозной емкости, снижением венозного возврата крови к сердцу и давления наполнения левого желудочка [12, 20, 23]. Снижение преднагрузки приводит к уменьшению дилатации полостей и позволяет добиться улучшения насосной функции сердца и клинического состояния у 76% больных без прямого влия-

ния на сократимость [3]. При снижении уровня преднагрузки неадекватное уменьшение притока крови к сердцу может уменьшить показатели насосной функции сердца [6,9].

По мнению ряда авторов, молсидомин обладает также артериолодилатирующим эффектом [3,19], который чаще проявляется при применении больших доз препаратов. Венодилатирующий эффект нитровазодилататоров не вызывает значительного снижения артериального давления, развития компенсаторной активации РААС и САС нейрогуморальных систем [2]. Этот факт, а также отсутствие кардиопротективного действия позволяют применять нитровазодилататоры лишь в сочетании с гидралазином и ингибиторами АПФ.

Длительное лечение нитратами часто сопровождается развитием толерантности, специфическим механизмом которой считают истощение SH-групп, необходимых для реализации действия препаратов [5]. Биохимический распад молсидомина происходит без участия сульфгидрильных групп. В литературе имеются указания как на отсутствие гемодинамической и антиишемической толерантности к молсидомину [11,16,21], так и на ее наличие [8,18,20]. Возможность развития толерантности связывают с неспецифическими механизмами (фармакокинетическим, нейрогуморальным и др.) и в любом случае отмечают значительно меньшую ее выраженность, чем при применении нитратов [1,5]. Указанный факт свидетельствует о предпочтительности молсидомина при необходимости длительного применения нитровазодилататоров.

Цель исследования – изучить антиангинальную и антиишемическую активность молсидомина при стабильной стенокардии II-III ФК с подбором адекватных суточных доз и оценкой стабильности клинического и гемодинамического эффекта, а также установить характер влияния молсидомина на толерантность к физической нагрузке.

## Материалы и методы

В исследование включено 45 больных стенокардией напряжения; II ФК наблюдался у 31 больного, III ФК – у 14. Средний возраст составил  $58 \pm 10$  лет. У всех больных наблюдались типичные приступы стенокардии. В среднем отмечалось от 10 до 30 приступов стенокардии в неделю при II ФК и от 20 до 40 приступов в неделю при III ФК.

Полное обследование проводилось на 1-м визите - до лечения и через 3 мес от начала лечения и включало ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, тест на толерантность к физической нагрузке (ВЭМ-нагрузку), клиническую оценку эффективности (на визите через 3 мес).

Доза молсидомина подбиралась индивидуально. Начальная доза составляла 8 мг (4 мг 2 раза в день). При

недостаточном эффекте и хорошей переносимости через неделю доза увеличивалась до 12 мг/сут (4 мг 3 раза в день). На 3-й неделе, при необходимости, назначался корватон-ретард – 16 мг/сут (8 мг 2 раза в день).

Оценка эффективности (через 3 мес терапии) проводилась по клиническим критериям (число приступов в неделю) и по толерантности к физической нагрузке. При ВЭМ (до и после лечения) анализировались следующие параметры: длительность переносимой физической нагрузки, выраженность депрессии ST, динамика ЧСС и АД.

## Результаты и обсуждение

Данные о клинической эффективности молсидомина при стенокардии II ФК представлены на рис. 1. Среднее число приступов в неделю до лечения составило  $19,1 \pm 2,1$ . Преобладали больные с числом приступов от 10 до 29 в неделю. После 3 мес лечения среднее число приступов достоверно снизилось и составило  $2,7 \pm 0,7$ . Доза 8 мг/сут оказалась адекватной у 15 человек (48,4%). Число приступов стенокардии в неделю у этих пациентов достоверно уменьшилось с  $14,1 \pm 2,1$  до  $1,8 \pm 0,8$ . При этом у 11 пациентов приступы исчезли; у 4 сохранились от 3 до 9 в неделю (в среднем  $6,7 \pm 1,3$  при исходном  $21,5 \pm 3,8$  приступа в неделю). У этих 4 больных доза не увеличивалась, так как у них наблюдалась головная боль и у 2 больных снижение АД в первые 1-2 недели.

Эффект терапии у четырех пациентов с продолжающимися приступами стенокардии был расценен как удовлетворительный. Доза 12 мг/сутки оказалась достаточной у 8 больных (25,8%). Среднее число приступов достоверно снизилось с  $18,2 \pm 3,4$  до  $1,8 \pm 0,6$ . При этом у 5 больных приступы исчезли. У 3

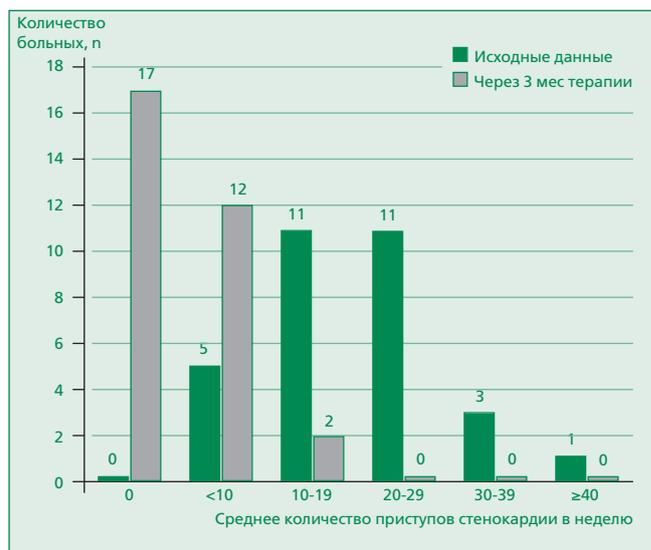


Рис. 1. Эффект лечения молсидоминем больных стенокардией II ФК

пациентов сохранялись приступы с частотой 1-5 раз в неделю и эффект расценивался как удовлетворительный.

Доза 16 мг/сут оценивалась как достаточная у 8 больных (25,8 %). Среднее число приступов достоверно снизилось с  $29,1 \pm 4,7$  до  $6,2 \pm 1,5$ . При этом приступы исчезли лишь у одного больного при исходной частоте 28 в неделю. У 7 человек приступы сохранились от 3 до 14 в неделю (в среднем  $7,1 \pm 1,4$ ). Эффект оценивался как удовлетворительный у 5 человек (число приступов менее 10 в неделю); как неудовлетворительный – у 2 больных (число приступов более 10 в неделю). Следует отметить, что при дозе 12 мг/сут у этих больных среднее число приступов сохранялось на уровне  $14,6 \pm 1,3$  и терапия расценивалась как недостаточно эффективная. Переход на дозу 16 мг/сут и прием пролонгированной формы препарата привел к указанному снижению числа приступов до  $6,2 \pm 1,5$  в неделю.

Таким образом, эффективная суточная доза молсидомина у больных стенокардии II ФК колебалась от 8 до 16 мг/сут. Хороший эффект с полным исчезновением приступов в среднем по группе составил 54,8%, удовлетворительный (число приступов менее 10 в месяц) - 38,7%, неудовлетворительный (число приступов более 10 в неделю) - 6,5% больных. Выявлена некоторая зависимость эффективных доз от исходного числа приступов в неделю (табл. 1). У всех наблюдалась головная боль и у 2 больных снижение АД в первые 1-2 недели.

У большинства больных с числом приступов менее 20 в неделю доза 8 мг/сут (73,3%) была достаточной, и лишь у 26,7% требовалось ее увеличение до 12 мг/сут. У больных с числом приступов 20-29 в неделю отмечается самый большой разброс доз – от 8 до 16 мг/сут.

Учитывая эффективность дозы 8 мг/сут у 25% больных с числом приступов 20-29 в неделю, следует признать ее рациональной у данной категории больных и рекомендовать с интервалом в 1 неделю уве-

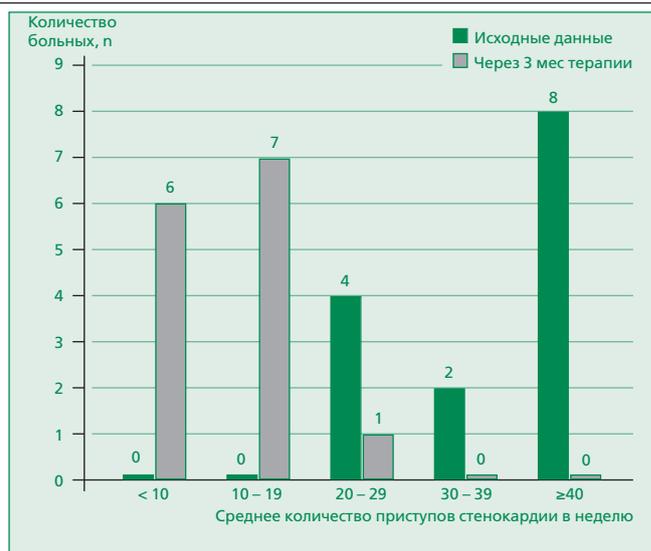


Рис. 2. Эффект лечения молсидомином больных стенокардией III ФК.

личивать суточную дозу до 16 мг/сут. У больных с числом приступов более 30 в неделю начальная суточная доза при хорошей переносимости может быть 12 мг и при необходимости увеличиваться до 16 мг. Влияние терапии на частоту приступов у больных с III ФК стенокардии представлено на рис. 2. До лечения наблюдалось от 21 до 84 приступов в неделю. Средняя частота составила  $41,6 \pm 5,3$ . преобладали больные с числом приступов более 40 в неделю.

После лечения частота приступов уменьшилась до 2-21 в неделю и составила в среднем  $10,4 \pm 1,8$ , то есть преобладали больные с числом приступов от 10 до 19 в неделю. Полного исчезновения приступов стенокардии не было ни у одного больного. Эффект оценивали как удовлетворительный (число приступов менее 10 в неделю) у 6 больных (42,8%) и неудовлетворительный (более 10 приступов в неделю) – 8 человек (57,1%).

До лечения мощность ВЭМ - нагрузки у больных со II ФК стенокардии составила  $62,5 \pm 4,8$  Вт, при этом у

Таблица 1. Эффективные дозы молсидомина в зависимости от исходного числа приступов в неделю

Суточная доза	8 мг		12 мг		16 мг		
	хороший эффект	удовл. эффект	хороший эффект	удовл. эффект	хороший эффект	удовл. эффект	неудовл. эффект
Исх. число приступов в неделю							
<10	4	-	1	-	-	-	-
10-19	5	2	1	2	-	-	-
20-29	2	1	2	1	1	3	2
30-39	-	1	1	-	-	1	-
≥ 40	-	-	-	-	-	1	-
Всего больных	11	4	5	3	1	5	2

Таблица 2. Антиангинальная и антиишемическая эффективность молсидомина у больных стенокардией II и III ФК

Показатель	II ФК	III ФК
Средняя суточная доза молсидомина, мг	11,1±6,1	15,5±0,04
Исчезновение приступов стенокардии, %	54,8	0
Снижение числа приступов стенокардии до 10 и менее в неделю, %	38,7	42,8
Снижение числа приступов стенокардии с частотой более 10 в неделю, %	6,5	57,1*
Мощность ВЭМ-нагрузки, Вт	62,5±4,8	32,1±3,1
Исчезновение депрессии ST при ВЭМ, %	58,1	50
Исчезновение стенокардии при ВЭМ, %	81,2	54,3%
Увеличение длительности ВЭМ-нагрузки, %	38,7	47,1

\*Различия достоверны

всех больных имелась депрессия сегмента ST (в среднем 3,0±0,23 мм), что у 16 больных (51,9%) сопровождалось приступами стенокардии. Среднее время нагрузки составило 402,6±34,8 с. Эффективность лечения оценивалась по переносимости ВЭМ-нагрузки той же мощности, что и до лечения.

Среднее смещение сегмента ST достоверно уменьшилось до 0,6±0,16 мм. При этом депрессия ST отсутствовала у 18 больных (58,1%), у 13 больных (41,9%) сохранилось смещение на 1,5±0,6 мм, при исходном 3,9±1,1 мм. Время нагрузки при той же мощности в среднем увеличилось до 441,3±33,6 с. Стенокардия исчезла у 13 из 16 больных (81,2%) и сохранилась лишь у 3 больных.

При стенокардии III ФК исходная мощность ВЭМ-нагрузки составила в среднем 32,1±3,1 Вт. При этом у всех больных отмечалось смещение ST в среднем на 2,8±0,3 мм, что у 11 больных (78,4%) сопровождалось приступами стенокардии. Время нагрузки составило 128,6±23,2 с. После лечения при той же мощности нагрузки депрессия ST достоверно уменьшилась до 0,7±0,2 мм. При этом у 7 больных (50%) депрессия ST отсутствовала, а у 7 (50%) сохранилось смещение 1,4±0,2 мм при исходном 3,3±0,6 мм. Приступы стенокардии исчезли у 6 из 11 человек (54,5%). Время нагрузки в среднем по группе увеличилось до 175,7±24,5 с.

Суммарные результаты оценки антиангинальной и антиишемической эффективности молсидомина при стенокардии II и III ФК представлены в табл. 2.

Динамика АД и ЧСС в покое и на высоте ВЭМ-нагрузки представлена в табл. 3.

До лечения повышение АД до пограничного уровня наблюдалось у 17 больных, выше пограничного уровня – у 3 пациентов. На фоне лечения отмечалось умеренное, но достоверное снижение систолического АД со 134,4±2,1 до 128,1±1,8 (на 4,7%), незначительное снижение диастолического АД с 83,8±1,1 до 82,2±1,1 мм рт. ст. (на 1,9%) и повышение ЧСС с 72,5±1,5 до 74,3±1,0 уд/мин (2,5%). После лечения снижение систолического АД на 30-40 мм рт. ст. отмечалось только у 2 больных при исходном уровне 160 - 180 мм рт. ст. У 20 больных (45%) АД снижалось на 10 - 20 мм рт. ст. и при этом оставалось выше 110 мм рт. ст. Диастолическое АД снижалось на 5 - 10 мм рт. ст. у 12 больных (26,6%) и было не ниже 70 мм рт. ст. Лишь у 2 пациентов имело место кратковременное падение АД до 80/50 и 60/30 мм рт. ст. при приеме алкоголя на фоне молсидомина.

На высоте нагрузки у 29 больных (64,4%) отмечалось снижение достигнутого уровня систолического АД (на 10-40 мм рт. ст.); диастолического АД (на 5-20 мм рт. ст.) – у 23 больных (55,5%).

ЧСС в покое увеличилась на 8-16 уд/мин у 10 боль-

Таблица 3. Изменение АД и ЧСС в покое и при физической нагрузке на фоне лечения молсидомином (M±m)

Показатель	Покой		Высота нагрузки		Прирост к исходному при ВЭМ-нагрузке	
	исходные данные	через 3 мес терапии	исходные данные	через 3 мес терапии	исходные данные	через 3 мес терапии
Сист. АД, мм рт. ст.	134,4±2,1	128,1±1,8 *	156,9±3,6	148,6±2,8	22,9±2,9	21,0±2,2
Диаст. АД, мм рт.ст.	83,8±1,1	82,2±1,1	98,1±1,9	92,8±1,6 *	14,4±1,4	11,1±1,4
ЧСС, уд./мин	72,5±1,3	74,3±1,0	110,1±3,1	107,8±2,8	38,0±2,7	32,9±2,2

\* Различия достоверны

ных (22,2%); при ВЭМ-нагрузке наблюдалась тенденция к снижению степени прироста ЧСС (6,7%).

Из побочных действий, кроме чрезмерного снижения АД у 2 больных на фоне приема алкоголя, у 14 больных (31,1%) наблюдалась головная боль в начале лечения, у 7 пациентов (15,6%) она была легкой, у 6 (13,3%) умеренной и у 1 (2,2%) тяжелой. По мнению большинства авторов, головная боль при применении молсидомина встречается значительно реже, чем при эквивалентных дозах нитратов. Побочных действий, требующих отмены препарата, не наблюдалось.

Проведенное исследование согласуется с данными литературы о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности молсидомина, более выраженной у больных со стенокардией II ФК, чем с III ФК, и свидетельствует о возможности монотерапии корватонем у 75,6% больных стенокардией II-III ФК. Суточная доза 8 мг в целом по группе оказалась эффективной у 33,3% больных, 12 мг - у 22,3%, 16 мг - у 20% больных. Эти данные полностью соответствуют результатам многоцентрового исследования, в рамках которого проводилась данная работа, и аналогичным литературным данным.

Особый интерес представляет вопрос о возможности развития толерантности на фоне лечения молсидомином ввиду того, что биохимический распад препарата в организме происходит без участия сульфгидрильных групп (SH), истощение которых считается специфическим механизмом развития толерантности к нитратам.

Мы могли оценить лишь клиническую эффективность длительного применения молсидомина по числу приступов стенокардии в неделю. Период подбора доз составил 4 нед. Средняя частота приступов стенокардии в неделю после подбора доз составила  $9,1 \pm 1,1$ , через 1 мес уменьшилась до  $4,7 \pm 0,8$ , через 2 мес сохраня-

лась на уровне  $3,7 \pm 0,8$ . Следует отметить, что отсутствие учащения приступов стенокардии в течение 3 мес наблюдалось при использовании любых доз и форм препарата. Полученные клинические данные без проведения ВЭМ-нагрузки на максимуме действия препарата и без оценки продолжительности действия разовой дозы не могут считаться объективными в плане оценки наличия или отсутствия толерантности, но свидетельствуют о стабильности достигнутого антиангинального эффекта в течение 3 мес, тем более что учащения числа приступов стенокардии в неделю не отмечалось ни у одного больного.

## Выводы

1. Антиишемическое действие молсидомина проявлялось исчезновением стенокардии у 41,7% больных при ВЭМ-нагрузке и достоверным уменьшением степени выраженности депрессии ST через 3 мес.

2. Препарат обладает гипотензивным эффектом с достоверным снижением диастолического АД в покое и уменьшением степени прироста АД при физической нагрузке, несмотря на увеличение мощности нагрузки.

3. Отмечено отсутствие выраженного увеличения ЧСС как в покое, так и при ВЭМ-нагрузке.

4. Побочные действия: сильная головная боль, как причина отмены препарата, у одного больного (7,7%), клинически незначимое повышение трансаминаз у 2 больных (16,7%) с исходной тенденцией к повышению указанных параметров, легкая и умеренная головная боль с прекращением на фоне лечения у 2 больных (15,4%).

5. Молсидомин является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом и обеспечивает стабильный эффект при длительном применении у больных стенокардией II-III ФК.

## Литература:

1. Алимova Е.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Метелица В.И. Молсидомин и изосорбид динитрат: сравнительное изучение развития толерантности при длительном приеме у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Тер арх 1997; 69(12):37-40.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт, 1997.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М: Медиа Медика, 2000.
4. Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения. Кардиология 1996;(12):4-12.
5. Моисеев С.В. Эналаприл (Ренитек) и дисфункция левого желудочка (по материалам исследования SOLVD). Клин фармакол тер 1996;(3):68-75.
6. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 1996; (10): 57-62.
7. Сивков И.И., Кукес В.Г. Хроническая недостаточность кровообращения. - М.: Медицина, 1973.
8. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Самко А.Н., и др. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда. Кардиология 1997;(2):10-6.
9. Хрусталеv О.А., Берковский М.Л. Применение молсидомина в кардиологии. Кардиология 1995;(4):53-6.
10. Чиквашвили Д.И., Ильясов А.А., Нисти Н., и др. Прогностическое значение показателей сократительной функции левого желудочка при проспективном одногодичном наблюдении за больными, перенесшими передний инфаркт миокарда. Кардиология 1994;(1):7-10.
11. Amsterdam E.A. Angiotensin-converting enzyme inhibition for congestive heart failure: achievements and potential. J Am Coll Cardiol 1989;13(1):143-4.
12. Bassenge E. Pharmacological basis of therapy with molsidomine [in German]. Herz 1982,7(5):296-306.
13. Bassenge E., Gauch H. Value of the endothelium-derived relaxant factor as a mediator in vascular regulation. Effect of the vascular endothelium on vascular tone and thrombocyte function [in German]. Fortschr Med 1988;106(20):428-30.
14. Bassenge E., Pohl U. Effect of molsidomine on cardiac preload, coronary artery diameter, and coronary resistance. Am Heart J. 1985;109(3 Pt 2):627-30.
15. Bengel W., Litchfield R., Marcus M. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation. 1980;61(5):955-9.
16. Messin R. Exercise tolerance in coronary patients: randomized trial of two-week treatment with molsidomine versus placebo. Am Heart J. 1985;109(3 Pt 2):667-9.
17. Mulsch A, Busse R, Bassenge E. Clinical tolerance to nitroglycerin is due to impaired biotransformation of nitroglycerin and biological counterregulation, not to desensitization of guanylate cyclase. Z Kardiol. 1989;78 Suppl 2:22-5.
18. Darius H, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Acute and chronic effects of molsidomine in therapeutic coronary angioplasty. Med Klin (Munich). 1990;85 Suppl 1:23-6.
19. Deng L.Y., Schiffrin E.L. Effect of antihypertensive treatment on response to endothelin of resistance arteries of hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;21(5):725-31.
20. Hutchins G.M., Bulkley B.H. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1978;41(7):1127-32.
21. Jarcho S. The concert of heart failure. Cambridge: Mass, Harvard University Press, 1980.
22. Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA. Effects of left ventricular shape and captopril and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1989;63(17):1167-73.
23. LeJemtel TH, Liang CS, Stewart DK, et al. Reduced peak aerobic capacity in asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigator. Studies of Left Ventricular Dysfunction. Circulation. 1994;90(6):2757-60.
24. Meyer K, Samek L, Sierra-Chavez RE, et al. Relationship between exercise tolerance, hemodynamics at rest and during exercise and ejection fraction, and their prognostic relevance in asymptomatic postinfarction patients. Cardiology. 1994;84(1):33-41.
25. Schuster E.H., Bulkley B.H. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. Circulation. 1979;60(7):1532-8.