

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

К.Г.Адамян

/Институт кардиологии им. Л.А. Оганесяна МЗ РА/

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лечение, догоспитальный тромболизис, ремоделирование левого желудочка

Среди наиболее актуальных и сложных проблем прикладной кардиологии следует особенно выделить проблемы лечения инфаркта миокарда.

В данном сообщении проанализированы основные принципы в лечении больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) на современном этапе на основании результатов наших исследований и данных литературы. Акцент сделан на практических вопросах.

В основе лечения острой коронарной окклюзии лежит восстановление коронарного кровотока (КК). Это фундаментальное положение подтверждено временем. Необходимо подчеркнуть, что клиническая эффективность восстановления КК в основном определяется временем от начала окклюзии до наступления реперфузии [1-7].

Выдающийся немецкий патолог Shaper W. показал, как увеличивается масса некроза по отношению к области риска после окклюзии коронарных артерий [8-10]. Некроз начинает развиваться через 20 минут, через 2 часа он уже составляет 50%, а через 4 — процесс некротизации практически закончен. Иными словами, восстановление кровотока позже этого времени с целью ограничения размеров очага поражения безрезультатно.

Интересные клинические данные представлены группой французских исследователей [11]. Показано, что если восстановление КК произвести в течение одного часа, то удастся спасти 51% ишемизированного миокарда, через 2 часа — 26%, через 3 часа — только 13%.

Благодаря клиническим исследованиям последних лет было показано, что тромболитическая терапия (ТЛТ) позволяет снизить ле-

гальность при ОИМ приблизительно на 20% [12-15]. Летальность снижается тем значительней, чем раньше от начала развития ОИМ проведена ТЛТ. Возможность максимального приближения ТЛТ по времени к моменту возникновения ОИМ достигается использованием этого метода на догоспитальном этапе [1-3, 7, 16, 18].

Для выяснения вопросов, связанных с применением ТЛТ на догоспитальном этапе, с 1988 года в ряде стран при содействии Европейского экономического сообщества было начато двойное слепое рандомизированное исследование — Европейский проект по инфаркту миокарда (European Myocardial Infarction Project, EMIP). Результаты EMIP, опубликованные в августе 1993 г. [19], показали, что основные трудности догоспитальной ТЛТ — это организационные проблемы — как раньше оказаться у больного. Советская система "Скорой помощи" долго лидировала, но теперь, надо признать, — оказалась далеко позади.

Во Франции бригада "Скорой помощи" прибывает в среднем через 15 минут после вызова, в Англии 95% всех вызовов осуществляется через 15 минут в городе и 19 минут — в деревне, 50% больным помощь оказывается в течение 8 минут; в бывшем Западном Берлине — в течение 4-5 минут. В крупных городах Англии врачи думают о посадке парамедиков на мотоциклы для выхода из 8-минутного предела. В Хельсинки средние сроки госпитализации больного с ОИМ — 2 часа от начала приступа, в США — 2,7 часа. В США ТЛТ начиналась ранее одного часа — в 6%, от 1-2 часов в 32%, 2-3 часа — 58% случаев.

Другой резерв ускорения восстановления КК — применение наиболее быстродействующих тромболитиков. Самый быстродействующий из современных препаратов — тканевой активатор плазминогена (ТАП). Следует отметить, что разница в скорости лизиса между ТАП и стрептокиназой (СК) составляет 12 минут.

Важным является выяснение вопроса — какой из современных тромболитиков предпочтительнее. По данным двух крупнейших исследований GISSI-2 [14], GISSI-3 [20], летальность снижается одинаково при использовании как СК, так и ТАП. По данным американских ученых, некоторое преимущество имеет ТАП. Это больше похоже на столкновение амбиций отдельных исследователей и интересов разных фирм. Преимущества СК состоит в том, что ее применение реже приводит к мозговым инсультам (а это существенно, особенно при лечении пациентов старшей возрастной группы) и дает более низкий процент ретромбозов. Основная сильная сторона ТАП — это отсутствие антигенности, что позволяет повторно вводить препарат, а такая необходимость в течение уже первого года возникает в 15-20% случаев. Повторное применение СК в этих случаях не рекомендуется в течение 3 и даже 5 лет. Есть еще один существенный фактор, который нельзя не учитывать, это цена: ТАП стоит дороже СК.

Возможность ускорения тромболизиса также заключается в модификации режима введения препарата. В частности, речь идет о

резком повышении скорости инфузии. Оказалось, что непосредственные и отдаленные клинические результаты значительно улучшались при использовании так называемого ускоренного режима, предложенного профессором Neuhaus K. с соавт. [21]. Важно подчеркнуть, что при ускоренном режиме введения изменяется и качество восстановления кровотока. Так, при ускоренном варианте введения ТАП, по данным исследования TIMI, в 54% случаев с перфузией проходимость была наивысшей — III степени, что соответствует полному беспрепятственному восстановлению кровотока [23, 24]. При использовании СК эта цифра значительно ниже — 40%. Но это не значит, что модификация режима введения СК бесперспективна. По данным White H. [25], ускоренное введение СК — 1,5 млн ME за 30 минут вместо стандартных 60 — дает TIMI III степени у 62% больных с восстановленным КК.

В последние годы степени восстановления КК стали придавать особое значение. Лучше проходимость — лучше результат [25]. Недостатки частичного восстановления КК сводятся к следующему при выраженном резидуальном стенозе: 1) резко возрастает вероятность повторного тромбоза в том же месте. Степень резидуального стеноза — независимый фактор ретромбоза. Если в среднем по группе с реперфузией ретромбоз наблюдался в 20% случаев, то при площади резидуального стеноза 2мм^2 он возрастает до 50%; 2) хуже идут процессы рубцевания; 3) хуже восстанавливается сократительная функция левого желудочка и, самое главное, значительно чаще возникает рецидив стенокардии.

Иными словами, коррекция резидуального стеноза стала одним из важных факторов оптимизации ТЛТ. Естественно, что в первую очередь обратились к методу транслюминальной ангиопластики (ТЛА). Более того, все больше сторонников принимают предложение, выдвинутое ранее Hurtzler G. с соавт., — убирать коронарную тромболитическую окклюзию сразу с помощью ТЛА [26].

Данные литературы свидетельствуют, что фракция выброса перед выпиской из больницы при лечении СК составляла 44%, а после ТЛА — 50%, повторно ОИМ наблюдался у 10 и 1% больных, а госпитальная летальность — у 7 и 2% соответственно. Госпитальная летальность при ТЛА — 1,9%, после СК — 6,3%; инсульты — у 3,3% после тромболитика и отсутствуют после ангиопластики; повторные ОИМ 1,9 и 1,8% соответственно. Особенно заметно преимущество немедленной ТЛА у лиц после 70 лет и при наиболее обширном переднем инфаркте: летальность — 15,5% после ТЛТ и 3,9% после ТЛА; при первичном ОИМ — 15 и 1% соответственно.

Важным направлением в профилактике ретромбоза остается и воздействие на систему свертывания крови. Считается доказанной целесообразность проведения ТЛТ на фоне аспирина [14, 15]. Больше вопросов вызывает необходимость гепаринизации. Тем не менее наиболее оправданная сегодня комбинация — это тромболитик + аспирин в начальной дозе 300 мг и поддерживающей — 50-100 мг +

гепарин по схеме: v/v более 5000МЕ + v/v инфузия со скоростью 1000МЕ/час в течение 2 дней.

К сожалению, аспирин не полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов. В частности, это относится к клинически важным АДФ и тромбин-индуцированной агрегации. Гепарин, как известно, тоже не абсолютный ингибитор тромбина. В частности, он не активирует тромбин, связанный с фибрином. Тем не менее применение антиагрегантов и антикоагулянтов является весьма эффективным при ОИМ. Аспирин в дозе 80-300 мг/сутки в течение пяти недель снижает смертность на 21% и на 44% уменьшает риск реинфарктирования [27], а СК снижает смертность на 42% (плацебо — на 23%). Мета-анализ шести работ, где было охвачено 10000 больных, выявил уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости на 16 и 21% соответственно [28]. Мета-анализ шести работ с 4500 больными показал, что гепарин снижает смертность на 22% [29, 30]. Варфарин снижает смертность на 24% за три года применения после ОИМ [31].

При лечении ОИМ результативным является также применение β -блокаторов, эффективность которых в снижении смертности и реинфарктирования в остром и постинфарктном периодах доказана многочисленными исследованиями. Одним из важных свойств β -блокаторов является снижение риска внезапной смерти через кардиопротекцию от катехоламинов и снижение уровня катехоламинов в плазме крови, что уменьшает количество аритмий больших градаций. По данным MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) — мультицентрового рандомизированного двойным-слепым методом исследования — метопролол в дозе 5 мг в течение 2 минут v/v и после 5-минутной паузы 15 мг v/v с последующим 50 мг \times 4 per os 2 дня и 100 мг \times 2 16 дней от начала ОИМ понижал смертность на 29% [32]. ISIS-1 установила, что атенолол 5-10 мг v/v , затем 100 мг \times 1 в течение 7 дней и 20 месяцев per os понижал смертность в первые 2 дня на 25%, в первую неделю — на 13%, через 20 месяцев — на 15%, а риск рецидива — на 19% [30, 33].

Внутривенное применение β -блокаторов в течение 12 часов от начала ОИМ с последующим per os применением в течение 6 дней с ТАП уменьшает риск рецидива инфаркта миокарда и стенокардии [30].

По данным ВВРР (β . Blocker Pooling Project), применение β -блокаторов с первого по 45-й день после ОИМ и в течение одного года снижает смертность на 24% [34], а ацебутолол — на 48% [35].

По данным ВВНАТ, пропранолол эффективнее окспренолола и пиндолола по предупреждению желудочковых аритмий [36].

Особое место при ОИМ занимают нитраты и антагонисты кальция, в отношении которых отсутствуют достоверные данные о влиянии их на заболеваемость и смертность [35-38]. По данным Boissel et al [29], антагонисты кальция даже повышают сердечно-сосудистую смертность на 6% из-за возможности кардиодепрессивного действия [35]. По данным Gibson [39], дилтиазем понижает смерт-

ность у больных с ОИМ без Q зубца. По эффективности влияния на уменьшение риска рецидива инфаркта миокарда антагонисты кальция идут в следующем порядке: верапамил, дилтиазем, нифедипин [41].

В отношении нитратов, издавна применяющихся для купирования приступа стенокардии, мета-анализ 10 рандомизированных работ показал, что в/в инфузия тринитрина в дозе 5-10 мг/мин в течение 5-10 минут под контролем среднего артериального давления (снижение не больше 10-20% от исходного или не ниже 90 мм рт.ст) уменьшает интенсивность болей, связанных с ишемией миокарда, и снижает давление в легочной артерии на $35 \pm 10\%$ [40], при этом не влияя на заболеваемость и смертность [40].

В настоящее время продолжают изыскания по использованию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАКФ) для лечения и профилактики ОИМ [42-48]. В связи с этим необходимо иметь в виду, что развитие ОИМ сопровождается серьезной структурной перестройкой как инфарцированной, так и неинфарцированной областей. В результате резорбции миокарда и интрамиокардиальных разрывов, нарушения структуры коллагена в зоне поражения наблюдается истончение стенки сердца, а под влиянием внутриполостного давления и вследствие изменения механики сокращения левого желудочка — ее растяжение. Это путь к формированию аневризмы левого желудочка и его разрыва.

Изменения неинфарцированной части носят компенсаторный характер и в первые дни заключаются в ее гиперфункции, затем увеличивается масса миокарда, вначале без утолщения стенок желудочка расширяется его полость и на финальном этапе эти изменения приобретают такую форму и степень, что из первично способствующих компенсации превращаются в свою противоположность. Сумма этих процессов получила название "ремоделирование левого желудочка". Важными количественными характеристиками, одновременно выступающими как прогностический фактор, являются конечно-систолический объем, конечно-диастолический объем и масса миокарда левого желудочка.

Исследованиями SOLVD и SAVE [46-48] установлено, что ремоделирование, развивающееся после инфаркта миокарда, является главным этиологическим фактором дисфункции левого желудочка ($ФВ < 35\%$) и симптоматической сердечной недостаточности [46], причем степень выраженности клинических признаков сердечной недостаточности зависит от степени ремоделирования [43].

В сообщениях SOLVD и SAVE указывается, что больные после первого года инфаркта миокарда с симптоматической сердечной недостаточностью имели большую степень дилатации, чем больные с более благоприятным клиническим течением [42, 48]. О клинической степени значимости ремоделирования левого желудочка можно судить на основании таких данных: среди лиц, у которых не наблюдалось ремоделирования, процент летальности был небольшой, при наличии ремоделирования он равен 50 через 2 месяца, а через год

достигает 73. Это явление часто встречается в клинике, особенно при первичном инфаркте миокарда, еще чаще такие находки — у патоморфологов.

Одной из главных терапевтических стратегий, направленных на оптимизацию процессов ремоделирования в ранние сроки от начала инфаркта миокарда, является механическое или фармакологическое ограничение инфарцированной зоны (ангиопластика, тромболизис, даже поздний — через 12 часов) [44]. Так как величина инфарцированной зоны является ведущим фактором дилатации, то реканализация коронарного сосуда может предотвратить или уменьшить начальную дилатацию левого желудочка (растяжение инфарцированной зоны), что играет в свою очередь большую позитивную роль и в отдаленном прогнозе. Так как после растяжения инфарцированной зоны резидуальный непораженный миокард подвергается ремоделированию и вносит большой вклад в дилатацию, то особое внимание должно быть уделено и поздним стадиям ремоделирования [45] и, кроме реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии, необходимы и другие независимые и, возможно, энергичные методы лечения. Наиболее важным из них является назначение больным ИАКФ, механизм действия которого на ремоделирование до конца не ясен. Одной из важных функций является снижение пред- и постнагрузки, снижение давления наполнения левого желудочка, в результате чего уменьшается способствующая ремоделированию повышенная перегрузка резидуально-жизнеспособного миокарда [49]. Однако только этим объяснить эффекты ИАКФ на улучшение геометрии сердца невозможно, так как другие вазодилататоры, в частности гидралазин, нитроглицерин, не имеют антиремоделирующего эффекта [50]. По-видимому, большую роль в ремоделировании играет и ренин-ангиотензин-альдостероновая система, которая активизирует каскад биохимических реакций, ведущих к гипертрофии непораженного миокарда с последующей дилатацией полости (пути образования инозитол-фосфата, диацил-глицерола, ДНК, связанных протеином) [50]. Понижая активность этой системы, ИАКФ препятствуют ремоделированию.

Хотя симпатическая нервная система также играет роль гипертрофии левого желудочка, α -блокатор теразозин, предотвращая начальную гипертрофию резидуального непораженного миокарда, не предотвращает дальнейшего его ремоделирования.

Больные, получающие ИАКФ, имеют меньшую клиническую симптоматику сердечной недостаточности [47]. В сообщениях SOLVD и SAVE на вопрос — понижают ли ИАКФ смертность и улучшают ли симптоматику сердечной недостаточности у больных с левожелудочковой дисфункцией и симптоматической сердечной недостаточностью, дается четкий ответ — у больных, находящихся на активной терапии, наблюдалась меньшая дилатация желудочка и меньше симптомов сердечной недостаточности [46]. Больные, получающие активную терапию, не только реже госпитализировались,

но число летальных исходов у них от прогрессирующей сердечной недостаточности снижалось [47, 48].

Эналаприл понижал общую смертность на 16% ($P=0,0036$) в течение 41,4 месяца наблюдения и кардиоваскулярную смертность на 18% ($P=0,002$), что было связано с уменьшением ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Эналаприл повышал также фракцию выброса правого желудочка и понижал его эндостолический объем через 4 месяца терапии [51]. Так как в SOLVD лечение было начато через год после инфаркта миокарда, то ИАКФ, следовательно, имеют положительное влияние на ремоделирование и при сравнительно позднем их применении. Возможно, что ИАКФ при инфаркте миокарда и после него могут занять такие же прочные позиции, как β -блокаторы и аспирин.

Поступила 15.05.95

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՅԱՐԿՏԻ ԱՐԳԻԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կ. Գ. Ադամյան

Հոդվածում քննության են առնվել սրտամկանի սուր ինֆարկտի բուժման հիմնական դիրքորոշումները, որոնք առկա էին մինչև 1995թ. առաջին կիսամյակը: Հիմնական ուշադրությունը նվիրվել է կորոնար անոթների սուր խցանման ժամանակ վերջինների վերականգնման հարցերին:

Մանրամասնորեն վերլուծվել է թրոմբոլիտիկ բուժման ժամանակակից վիճակը՝ հատկապես մինչհոսպիտալացման շրջանում: Միաժամանակ մանրակրկիտ կերպով լուսաբանվել է սրանալումինալ անգիոպլաստիկայի կիրառման ազդեցությունը կորոնար անոթների խցանման բուժման ժամանակ:

Վերլուծված են սրտամկանի ինֆարկտի վաղ շրջանում սուր ինֆարկտի հետևանքով զարգացող ռեմոդելացիան և բուժական միջոցառումները՝ ուղղված ռեմոդելացիայի նվազեցմանը: Սրտի անբավարարության և ռեմոդելացիայի զարգացումը կանխելու նպատակով մասնավորապես լուսաբանվում է անգիոթենզինի ձեռնմուտի կիրառման նշանակությունը:

CONTEMPORARY WAYS OF MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT

K. G. Adamian

This abstract presents recent data on treatment of patients with acute myocardial infarction. Special emphasis is laid on coronary bed revascularisation in case of acute coronary occlusion. The author gives detailed description of thrombolytic therapy in view of recent researches especially in prehospital stage and percutaneous transluminal coronary angioplasty use in treatment of coronary thrombolytic occlusion. Special attention is paid to the problem of left ventricular remodelling after myocardial infarction and main antiremodelling therapeutic ways in early phase of myocardial infarction. In particular the use of angiotensin

converting enzyme inhibitors in prevention of remodelling and heart failure is elucidated.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Варшавский С.Ю., Фельдман С.Х., Журавлев К.В. и др.* Клин. мед., 1991, 4, 38.
2. *Ганелина И.Е., Варшавский С.Ю., Шальнев В.И. и др.* Тер. арх., 1992, 64, 3, 86.
3. *Казан-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. и др.* Кардиология, 1994, 11.
4. *Adamian K.G., Nranian N.V.*, J. of Cardiology, 1990, 19, 411-415.
5. *Arntz H-R., Stern R., Linderer Th., Schroder R.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 417-420.
6. *Schofer J., Buttner J., Geng G. et al.* Ibid, 1990, 66, 1429.
7. *Weiss A.T., Fine D.G., Applebaum D. et al.* Prehospital coronary thrombolysis. A new strategy in acute myocardial infarction. Chest, 1987, 92, 1, 124.
8. *Shaper W., Remijnen P., Xhonneux R.Z.* Kreislaufforsch 58, 1969, 904-909.
9. *Schaper W.J.* Kardiol., 1990 Dec., 79(12), 811-818.
10. *Schaper W.J.* Kardiol., 1993, 82 Suppl. 2, 109.
11. *Sainsous J., Richard J.L., Guize L., Leconte T., Tanielian P., Serradimigni A.* Hemostasis, 1986, 6, 106.
12. *Адамян К.Г., Габриелян Р.С., Нранян Н.В., Погикян А.А., Симонян В.Г.* В кн.: II съезд кардиологов Армении. Ереван, 1986, 134.
13. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986, 1, 8478, 387.
14. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI). GISSI-2 a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus on heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. Ibid, 1990, 336, 65.
15. ISIS-2 (second international study of infarction survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. Ibid, 1988, 2, 349.
16. *Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Цой Н.Л.* Кардиология, 1987, 2, 21.
17. *Староверов И.И., Тагнева И.А., Померанцев Е.В. и др.* Кардиология, 1990, 2, 49.
18. *Hartmann J.R., McKeever L.M., Bufalino V.B. et al.* Am. Heart J., 1986, 3, 1030.
19. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 383.
20. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase as tissue plasminogen activator and anistreplase and aspirin plus heparin is aspirin alone among 41299 cases of suspected myocardial infarction. ISIS-3 (third international study of infarct survival) collaborative group. Lancet, 1992, 339, 1.
21. *Neuhaus K.L., Tabbe U., Gottwik M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1988 Sep., 12(3), 581-587.
22. *Kleiman N.S., Terrin M., Mueller H. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1992 May, 19(6), 1129-1135.
23. *Sheehan F.H., Brannwald E., Canner P. et al.* Circulation, 1987, 75, 817-829.

24. TIMI Study group: The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 932.
25. *White H.* *Aust. N.Z. J. Med.*, 1993 Dec., 23(6), 739-741.
26. *Hurtzler G.O., Rutterford B.D., McConahay D.R. et al.* *Am. Heart J.*, 1983, 106, 965.
27. ISIS-2 collabor. group. *J Am. Coll. Cardiol.*, 1988, 12, 3A.
28. *Willard J.E., Lange R.A., Hillis L.D.* *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 175.
29. *Boissel J.P., et col.* EPPI (etude de prescription postinfarctus). *Arch. Mal. Coeur*, 1990, 83, 1777.
30. *Yusuf S., Wittes J.* *JAMA*, 1988, 260, 2088.
31. *Smith P., Arnesen H., Holme I.* *J. Med.*, 1990, 323, 147.
32. The MIAMI. Trial Research Group. *Eur. Heart J.*, 1985, 6, 199-211.
33. ISIS-1 Collaborative Group. *Lancet*, 1986, 2, 57.
34. Beta-blocker Pooling Project Research Group (BBPP). *Eur. Heart. J.*, 1988, 9, 8.
35. *Boissel J.P., et al.* *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 251.
36. Beta-blocker heart attack trial research Group. *JAMA*, 1982, 247, 1717.
37. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 779.
38. *Lamas G.A. et al.* *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 241.
39. *Gibson R.S., et al.* *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 423.
40. *Yusuf S. et al.* Effect of intravenous nitrate on mortality in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, 1, 1088.
41. *Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D.* *Br. Med. J.*, 1989, 158.
42. *Ronstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.W. et al.* *Circulation*, 1992, 86, 431.
43. *Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A.* *Cardiovascular Risk Factors*, 1991, 8, 522.
44. *McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.G. et al.* *Circulation*, 1986, 74, 693.
45. *Mitchel G.F., Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 1136.
46. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991 325, 293.
47. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 685.
48. *St-John Sutton M.G., Pfeffer M.A., Plappert T. et al.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 205A.
49. *Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Lamas G.A.* *Circulation*, 1993, 87,(suppl. IV), IV-120-IV-125.
50. *Francis G.S., McDonald K.M., Cohn J.N.* *Circulation*, 1993, 87(suppl. IV), IV-90-IV-96.
51. *Udelson J.E., Konstam M.A., Kronenberg M.W. et al.* *Circulation*, 1991, 84 (suppl. II), II-311

