

# REMODELAREA VENTRICULARĂ DUPĂ INFARCTUL MIOCARDIC - ASPECTE FIZIOPATOLOGICE ȘI TERAPEUTICE -

L. Stoleru\*, Smaranda Petrescu\*\*, R. Cârmaciu\*

## REZUMAT

Conceptul de remodelare ventriculară se referă la procesul care duce la dilatarea și distorsionarea concomitentă a geometriei regionale și globale a ventriculului stâng (VS). Dilatația VS crește sarcina impusă miocitelor și determină declinul performanțelor cardiace și eventual sindrom de insuficiență cardiacă congestivă (ICC).

Acest articol prezintă principalele modificări structurale și determinanțele fiziopatologice care stau la baza proceselor de remodelare.

Sunt de asemenea discutate mecanismele prin care inhibitorii enzimei de conversie (ex.: IEC) pot interfera cu aceste procese.

**Cuvinte cheie:** infarct miocardic (IM), remodelare ventriculară, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

## ABSTRACT

### Remodeling after myocardial infarction; pathophysiological and therapeutical aspects

The concept of „ventricular remodeling“ refers to a process leading to left ventricular (LV) enlargement and concomitant distorsion of regional and global LV geometry. The LV dilatation increases the load imposed on the myocytes and results in a decline in cardiac performance and, eventually, in the syndrome of CHF.

This article reviews the main structural changes and pathophysiological determinants underlying the remodeling process.

The mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibition might interfere this process are also discussed.

**Key words:** myocardial infarction, ventricular remodeling, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

La pacienții care supraviețuiesc fazei acute a infarctului miocardic (IM) pot avea loc modificări continue și progresive ale formei și dimensiunilor ventriculului stâng (VS). Ele poartă numele global de remodelare și pot duce în timp la instalarea insuficienței cardiace congestive (ICC) (1,2).

Funcție de sediul predilect al modificărilor structurale, procesul poate fi împărțit în două faze: precoce și tardivă (fig. 1)

## Faza precoce

Durează ore-săptămâni de la accidentul acut coronarian și interesează predominant zona de necroză. Caracteristic acestei faze este fenomenul de expansiune a infarctului, care constă în subțierea, alungirea și mărirea suprafeței ariei de necroză (3). Expansiunea nu apare după toate IM, ci este mai frecventă după infarctele transmurală întinse (tabel I). Pacienții la care apare acest fenomen au un risc crescut pentru complicații - ICC, anevrism ventricular sau în cazurile extreme, ruptura miocardică (2, 4, 5).

### Tabelul I - Factori asociați cu expansiunea infarctului

- IM extins
- localizare anterioară cu implicare apicală
- persistența ocluziei arterei coronare
- infarct miocardic primar

Mecanismul celular ar consta dintr-o alunecare a miocitelor, cu scăderea numărului de celule transmurală (6). Destructurarea rețelei de collagen, ce s-ar putea explica

prin creșterea activității collagenazelor, ar scădea rezistența zonei necrozate la solicitările mecanice, făcând-o mai ușor deformabilă (7). În acest sens este de amintit că rețeaua de collagen reprezintă scheletul inimii și menține configurația cavității (8, 9). Principala calitate a collagenului este rezistența la factorii mecanici, la deformare (10, 11). De asemenea constituie suport pentru miocite, coordonează contracția ventriculară și solidarizează miocitele, prevenind alunecarea lor în timpul ciclului cardiac. IM ce survine pe un cord cu matrice collagenă alterată sau slăbită, are risc crescut de a provoca ruptura miocardică (12).

Deși expansiunea, care vizează zona de necroză, este procesul cel mai important în faza precoce, au fost descrise și modificări în regiunea neinfarctizată. Astfel Mc Kay (13) a observat mărirea perimetrului acestei zone, iar Olivetti (14) a descris într-un studiu experimental o scădere cu 36% a numărului de celule transmurală, ca și reducerea cu 40% a densității capilare. Acest studiu a demonstrat un proces de alunecare celulară la nivelul septului și a peretelui ventricular liber, răspunzător de modificările dimensiunilor acestora și de dilatarea cavității VS.

Din punct de vedere fiziopatologic, doi factori contribuie la modificările ce au loc la nivel ventricular: activarea neuroendocrină și factorii mecanici (stressul parietal).

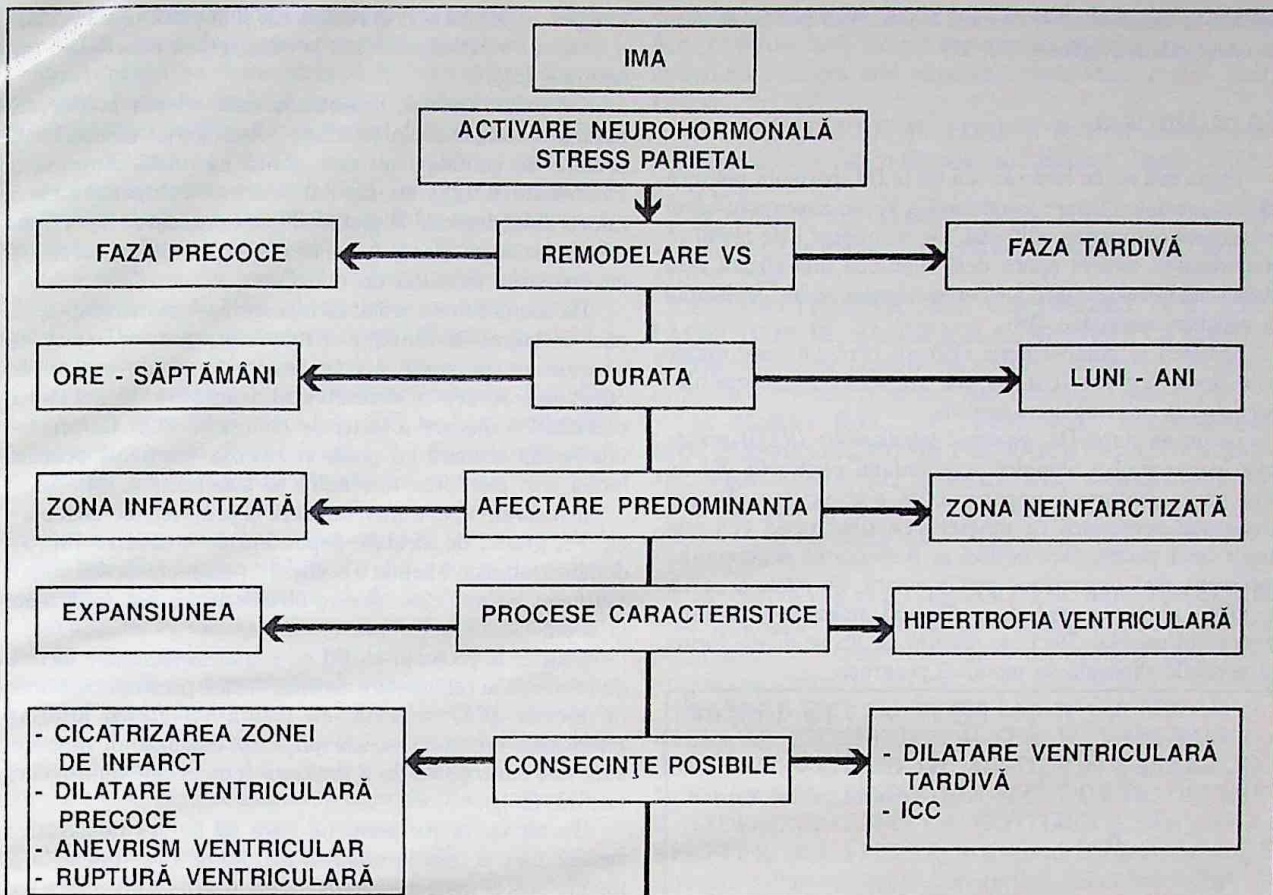
Scăderea volumului bătaie, prin pierderea miocitelor în urma necrozei, duce la activarea sistemelor neurohormonale, ce se manifestă mai intens în primele 72 ore după IM (15).

Stimularea simpatică (parțial reflectată de creșterea catecolaminelor circulante) tinde să restabilească perfuzia sistemică și debitul cardiac.

Angiotensina II, produsul activ al sistemului

\*Prof. Dr. Radu Cârmaciu, Dr. Liviu Stoleru - Catedra de Fiziologie U.M.F. București

\*\*Dr. Smaranda Petrescu - Catedra de Farmacologie U.M.F. - București



**Fig. 1 - Reprezentare schematică a caracteristicilor proceselor de remodelare în faza precoce și faza tardivă**

renină-angiotensină este o substanță vasoconstrictoare, ce prezintă efecte inotrop pozitive și de stimulare a producției de aldosteron.

Creșterea nivelului aldosteronului și al argininvasopresinei va spori retenția hidrosalină mărind întoarcerea venoasă și va ameliora performanța pompei cardiace prin activarea mecanismului Frank-Starling.

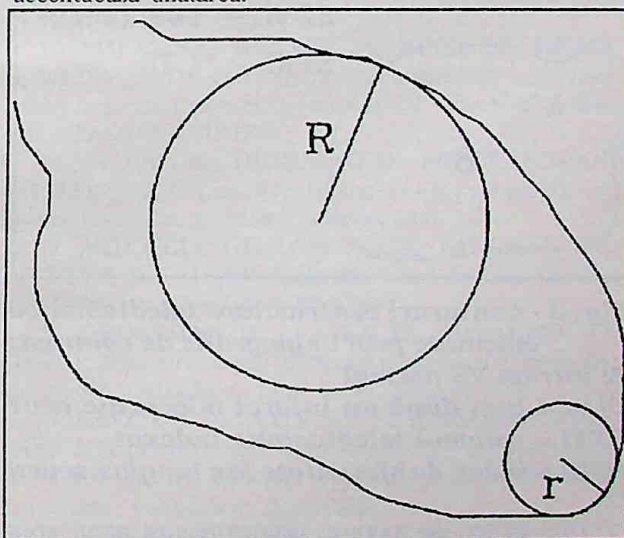
Cu toate acestea, beneficiile rezultate din activarea acestui mecanism sunt risipite în bună parte în cursul contracției izovolumetrice, datorită asincronismului zona necrotică - zona sănătoasă, și nu sunt decât parțial folosite pentru ejejecție (16). Mai mult decât atât, scurtarea segmentului contractil contribuie la alungirea segmentului necontractil, ducând la subțierea progresivă a acestuia și la accentuarea expansiunii.

Localizarea anteroapicală a necrozei prezintă un risc crescut pentru expansiune. Conform legii lui Laplace, tensiunea parietală ( $T$ ) este proporțională cu produsul între presiune ( $P$ ) și raza de curbură ( $R$ ).

$$T = PR/2$$

Apexul VS are cea mai mică rază de curbură și ca atare va avea cea mai mică tensiune parietală (fig. 2). Pe de altă parte, stressul parietal - raportul între tensiune ( $T$ ) și grosimea peretelui VS ( $h$ ) este distribuit aproximativ uniform la nivelul întregului ventricul. Ca o consecință în VS normal, grosimea parietală la apex este mai mică decât în alte regiuni ale acestuia. În IM cu interesare apicală, datorită grosimii reduse a acestuia, expansiunea va fi mai frecventă, generând dilatare și creând un cerc vicios unde dilatarea mărește raza de curbură, ce mărește stressul parietal care

accentuează dilatarea.



**Fig. 2 - Reprezentarea schematică a razei de curbură parietale ( $R$ ) și la nivelul apexului ( $r$ )**

Deși considerat mecanism compensator al pierderii de masă miocardică prin necroză, activarea neurohormonală devine prelungită dăunătoare. Ea mărește și agravează solicitările mecanice (stressul) la nivelul peretelui VS, crește postsarcina prin vasoconstricție arteriolară și presarcina prin creșterea returului venos.

Creșterea presarcinii și postsarcinii contribuie la

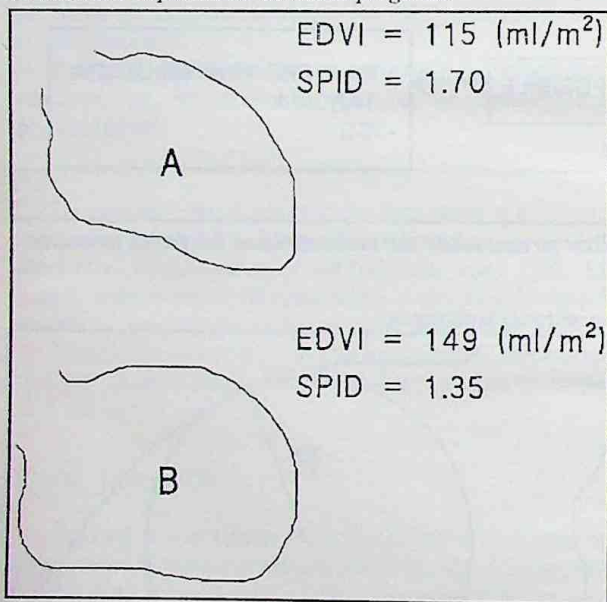
agravarea expansiunii și creează feedback-ul pozitiv descris în cazul dilatării apicale (13, 17).

### Faza tardivă

După mai multe luni sau ani de la IM, pacienții pot încă să mai prezinte dilatare progresivă a VS, în absența oricărui eveniment coronarian adițional. De menționat este faptul că remodelarea tardivă apare deși regiunea infarctizată este stabilizată histologic prin formarea cicatricii și deci rezistentă la solicitări mecanice (18).

Mitchell și colaboratorii (19) au cercetat care dintre cele două regiuni (contractilă, respectiv necontractilă) participă la remodelarea tardivă.

La un an după IM, volumul telediastolic (VTD) crește ca o consecință a alungirii segmentului contractil. Pe de altă parte regiunea necontractilă s-ar scurta. Aceste observații sugerează ca modificarea structurală cea mai importantă pentru faza tardivă ar fi alungirea segmentului contractil, fără expansiune suplimentară. Pe măsură ce VS se dilată, el devine mai sferic (fig. 3), măbindu-și volumul și stressul parietal. Deci, pe măsură ce VS se dilată, forma sa normală elipsoidă se modifică progresiv.



**Fig. 3 - Contururi ventriculare telediastolice calculate prin angiografie de contrast:**  
**A) într-un VS normal**  
**B) la 4 luni după un infarct miocardic acut**  
**EDVI = volumul telediastolic indexat**  
**SPID = index de sfericitate (ax lung/ax scurt)**

Din punct de vedere fiziopatologic, amploarea modificărilor ce se produc în faza tardivă sunt dependente de cele din faza precoce.

Un factor important în această fază este cel mecanic. Stressul parietal diastolic este crescut, deoarece presiunea de umplere și raza de curbură sunt mărite în timp ce grosimea peretelui scade. Stressul diastolic crescut constituie un stimulent pentru hipertrofia ventriculară prin suprasarcina de volum. Aceasta, prin creșterea grosimii peretelui, ar putea diminua stressul parietal și deci stimulentul pentru dilatarea VS (20). Hipertrofia se asociază cu ameliorarea

funcției de pompă atât în repaus cât și la efort, reprezentând o adaptare cronică benefică la distrugerea miocitelor prin necroză (21).

Cu toate acestea, hipertrofia este adesea inadecvată pentru a compensa în totalitate distrugerea miocitelor și o stare de echilibru nu este atinsă niciodată. Anversa și colaboratorii (22) au studiat rezerva compensatorie a miocardului după IM la șoareci. Ei au remarcat că hipertrofia miocitelor se asociază cu reducerea suprafeței capilarelor și cu creșterea distanței de difuziune.

De asemenea s-a arătat că hipertrofia este maladadaptivă, căci creșterea în lungime a miocitelor prin adăugare de sarcomere în serie nu se însoțește și de creșterea corespunzătoare a diametrului transvers al acestora, rezultând o scădere a forței de contracție (23). Ca urmare hipertrofia celulară nu poate compensa funcțional deficitul indus prin pierderea miocitelor în faza acută a IM.

Instalarea hipertrofiei va altera și proprietățile diastolice ale VS, gradul de afectare depinzând de întinderea IM. S-a demonstrat experimental o scădere a rezistenței la deformare (stiffness scăzut) (24). Aceste observații au fost confirmate și la om.

Studiile la pacienții cu IM au căutat să identifice factorii de predicție ai remodelării tardive. Astfel, pacienții cu fracție de ejeție (FE) scăzută, cu forma VS global alterată (sfericitate crescută) și/sau prezența expansiunii precoce, sunt mai susceptibili de a prezenta remodelare ventriculară tardivă (25).

Un alt factor de predicție pare să fie permeabilitatea vaselor care se afla la originea IM. Studii experimentale și umane susțin ipoteza potrivit căreia o artera obstruată, ce redevine permeabilă, are un efect protector împotriva expansiunii și remodelării ulterioare, independent de recuperarea, salvarea miocitelor (26 - 28). Gaudron și colaboratorii (29) au analizat factorii de predicție ai dilatării VS și ICC la pacienți după IM. Ei au concluzionat, utilizând analiza multivariată, că aceștia ar fi: întinderea și localizarea IM, volumul bătaie și FE la 4 zile după accidentul coronarian, precum și gradul redus de permeabilitate al coronarei răspunzătoare de IM.

Dilatarea VS, ca urmare a procesului de remodelare, poate fi considerată ca un răspuns adaptativ, cu rol de a prezerva volumul bătaie. Totuși ea se asociază cu reducerea marcată a supraviețuirii (30). Hammermerster (31) a arătat că mărimea VS este unul din cei mai importanți factori de predicție ai supraviețuirii la pacienții coronarieni. White și colaboratorii (32) au demonstrat că supraviețuirea după IM este în relație directă cu FE și în relație inversă cu volumul telesistolic (VTS), VTS și VTD, VTS fiind descris ca cel mai important factor de predicție.

### Acțiunea terapeutică a inhibitorilor enzimei de conversie (IEC)

Practica terapeutică a demonstrat că medicația ce interferează cu remodelarea (ex: inhibitorii enzimei de conversie - IEC) poate frâna dilatarea VS și ameliorează supraviețuirea, așa cum a rezultat din studii multicentrice, multinaționale (33, 34). Ei reduc eficient conversia angiotensinei I (Ang I) în angiotensina II (Ang II), producând indirect vasodilatație. Spre deosebire de vasodilatatoare pure, ei cresc capacitanța venoasă și reduc răspunsul neurohormonal la disfuncția ventriculară post

IM, modifică hemodinamica intrarenală și produc excreție hidrosalină, diminuând presarcina și postsarcina.

Experimental s-a demonstrat că IEC pot avea o acțiune favorabilă, limitând declinul funcției contractile a regiunii adiacente zonei de infarct și reducând dilatarea ventriculară (35).

În administrare cronică, IEC ar putea influența proprietățile diastolice. La pacienții cu disfuncție ventriculară, remodelarea duce la creșterea VTD și VTS, precum și la scăderea stiffness-ului (creșterea complianței ventriculare).

Tratamentul cu IEC duce la prevenirea acestor modificări, ceea ce ar sugera reversibilitatea parțială a procesului de remodelare (reverse remodeling) (36).

Cel puțin în parte, modificările caracteristicilor diastolice ar putea fi rezultatul efectelor IEC asupra sistemului renină-angiotensină (SRA) local (37 - 39). Acesta ar fi răspunzător de modificările structurale cronice, în vreme ce activarea SRA plasmatic ar provoca efectele acute (creșterea presarcinii și a postsarcinii).

Efectele IEC asupra SRA tisular pot explica diferențele dintre ei și alte vasodilatatoare. Acțiunile benefice ale IEC ar putea să nu fie exclusiv determinate de interacțiunea cu SRA, deoarece enzima de conversie (EC 3. 4. 15. 1. - kininaza II) catalizează și degradarea bradikininei. Bradikнина produce vasodilație, ameliorând totodată și relaxarea ventriculară. Aceste acțiuni favorabile sunt probabil mediate de oxidul nitric (40 - 42). Au fost descrise și efecte de prevenire a creșterii celulare sub acțiunea bradikininei (43).

Spre deosebire de vasodilatatoare și diuretice, IEC prezintă un profil complex ce le conferă calități suplimentare. Este însă nevoie de noi studii pentru a completa și clarifica aspectele legate de mecanismele de acțiune ale IEC la nivel celular.

## BIBLIOGRAFIE

1. PFEFFER MA, BRAUNWALD E. (1990): Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observation and clinical implications. *Circulation*, 81:1161-1172

2. MITCHELL G.F., PFEFFER M.A. (1992): Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure. *Heart Failure*, 8:55-69

3. HUTCHINS G.M., BULKLEY B.H.: Infarct expansion versus extension (1978): Two different complications of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*, 41:1127-1132

4. EATON L.W., WEISS J.L. BULKLEY B.H., GARRISON J.B., WEISFELDT M.L. (1979): Regional cardiac dilatation after acute myocardial infarction. Recognition by two-dimensional echocardiography. *New England J. Med.* 300:57-62

5. SCHUSTER E.H., BULKLEY B.H. (1979): Expansion of transmural myocardial infarction: A pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation*, 60:1532-1538

6. WEISMAN H.F., BUSH D.E., MANNISI J.A., WEISFELDT M.L., HEALY B (1988): Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation*, 78:186-201

7. JANICKI JS, BROWER GL, HENEGAR JR (1995): Ventricular remodeling in heart failure: the role of myocardial collagen. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 382:239-245

8. ENG C. (1991): Enlargement of the Heart *Heart Failure*, 7:15-24

9. WHITTAKER P., BOUGHNER D.R., KLONER R.A. (1990): Early infarct expansion and collagen damage: structural changes and temporal relationship. *J. Am. Coll. Cardiol*, 15:206A

10. WHITTAKER P. (1990): Role of collagen in myocardial ischemia, infarction, and healing. *Heart failure*, 6:151-157

11. WEBER K.T. (1989): Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*, 13:1637-1652

12. PRZYKLENK K., CONNELLY CM, Mc LAUNGLIN RJ, KLONER R.A., APSTEIN CS (1987): Effects of myocyte necrosis on strength, strain, and stiffness of isolated myocardial strips. *Am Heart J.* 114:1349-1359

13. McKAY R.G., PFEFFER M.A., PASTERNAK R.C., MARKIS JE, COME PC, NAKAO S, ALDERMAN JD, FERGUSON JJ, SAFIAN RD, GROSSMAN W (1986): Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*, 74:693-702

14. OLIVETTI G., CAPASSO JM, SONNENBLICK EH, ANVERSA P (1990): Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ. Res.*, 67:23-3

15. ROULEAU JL, MOYE LA, de CHAMPLAIN J, KLEIN M, BICHET D, PACKER M, DAGENAIS G, SUSSEX B, ARNOLD JM, SESTIER F, PARKER JO, McEWAN MMP, BERNSTEIN V, CUDDY TE, DELAGE F, NADEAU C, LAMAS GA, GOTTLIEB S, McCANS J, PFEFFER MA (1991): Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 68:80D-86D

16. LEW WYW, CHEN Z, GUTH B, COVELL JW (1985): Mechanisms of augmented segment shortening in nonischemic areas during acute ischemia of the canine left ventricle. *Circ. Res.* 56:351-358

17. NOLAN SE, MANNISI JA, BUSH DE, HEALY B, WEISMAN HF (1988): Increased afterload aggravates infarct expansion after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12:1318-1325

18. VRACKO R., THORNING D., FREDERICKSON RG (1989): Connective tissue cells in healing rat myocardium. *Am. J. Pathol.*, 134:993-1006

19. MITCHELL GF, LAMAS GA, VAUGHAN DE, PFEFFER MA (1989): Ischemic heart disease. Chronic manifestations. *Circulation*, 80:II-589

20. GROSSMAN W., JONES D., McLAURIN LP (1975): Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest*, 56:56-64

21. GINZTON LE, CONANT R, RODRIGUES DM, LAKS MM (1989): Functional significance of hypertrophy of the noninfarcted myocardium after myocardial infarction in humans. *Circulation*, 80:816-822.

22. ANVERSA P, BEGHI C, KIKKAWA Y, OLIVETTI G (1986): Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy and capillary growth. *Circ. Res.* 58:26-37

23. GERDES AM, CAPASSO JM, (1995): Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure (editorial). *J. Mol Cell Cardiol*, 27:49-56.

24. FLETCHER PJ, PFEFFER JM, PFEFFER MA, BRAUNWALD E. (1981): Left ventricular diastolic pressure-volume relations in rats with healed myocardial infarction. Effects on systolic function. *Circ. Res.* 49:618-626

25. MITCHELL GF, LAMAS GA, VAUGHAN DE, PFEFFER MA (1992): Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segments lengths and ventricular shape. *J. Am. Coll Cardiol*, 19:1136-1144
26. JEREMY RW, HACKWORTHY RA, BAUTOVICH G, HUTTON BF, HARRIS PJ (1987): Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll Cardiol*, 9:989-995
27. FORCE T, KEMPER A., LEAVITT M, PARISI AF (1988): Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: assessment with quantitative two-dimensional echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol*, 11:192-200
28. GOLIA G., MARINO P, RAMETTA F, NIDASIO GP, PRIOLI MA, ANSELMINI M, DESTRO G, ZARDINI P (1994): Reperfusion reduces left ventricular dilatation by preventing infarct expansion in the acute and chronic phases of myocardial infarction. *Am Heart J*. 127:499-509
29. GAUDRON P, EILLES C., KUGLER I, ERTL G (1993): Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 87:755-763
30. VAUGHAN DE, LAMAS GA, PFEFFER MA (1993): Left ventricular remodeling, in D.B. Barnett, H. Pouleur, G.S. Francis (Ed), *Congestive heart failure. Pathophysiology and Treatment*. Marcel Dekker, Inc., New York, pp 71-90
31. HAMMERMEISTER KE, DeROUEN TA, DODGE HT (1979): Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*, 59:421-430
32. WHITE HD, NORRIS RM, BROWN MA, BRANDT PW, WHITLOCK PML, WILD CJ (1987): Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 76:44-51
33. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, BL, BROWN EJ, CUDDY TE, DAVIS BR, GELTMAN EM, GOLDMAN S, FLAKER GC, KLEIN M, LAMAS GA, PACKER M, ROULEAU J, ROULEAU JL, RUTHERFORD J, WERTHEIMER JH, HAWKINS M, on behalf of the SAVE Investigators (1992): Effect of captopril on mortality on morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl. J. Med.*, 327:669-677
34. The SOLVD Investigators (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N ENGL J MED*, 325:293-302
35. KRAMER CM, FERRARI VA, ROGERS WJ, THEOBALD TM, NANCE ML, AXEL L, REICHEK N (1996): Angiotensin-converting enzyme inhibition limits dysfunction in adjacent noninfarcted regions during left ventricular remodeling. *J.Am. Coll Cardiol* Jan 1996 27 (1) p.211-217
36. POULEUR H., ROUSSEAU MF, van EYLL C., STOLERU L, HAYASHIDA W, UDELSON JA, DOLAN N, KINAN D, GALLAGHER P., AHN S., BENEDICT CR, YUSUF S, KONSTAM M for the SOLVD Investigators (1993): Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction. *Circulation*, 88:481-491
37. LEE MA, BOHM M, PAUL M., GANTEN D (1993): Tissue renin-angiotensin systems. Their role in cardiovascular disease. *Circulation* 87:IV7-IV13
38. DZAU VJ (1988): Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77:I-1-I-13
39. LINDPAINTNER K, JIN M, WILHELM MJ, SUZUKI F, WOLFGANG L, SCHOELKENS BA, GANTEN D (1988): Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role. *Circulation*, 77:I-18-I-23
40. MOMBOULI JV, ILIANO S, NAGAO T, SCOTT-BURDEN T, VANHOUTE PM (1992): Potentiation of endothelium-dependent relaxation to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. *Circ. Res.* 71:137-144
41. FARHY RD., CARETERO OA, HO KL, SCIOLI G (1993): Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointima formation. *Circ. Res.*, 72:1202-1210
42. ANNING PB, GROCOTT-MASON, RM, LEWIS M, SHAH AM (1995): Enhancement of left ventricular relaxation in the isolated heart by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 92:2660-2665
43. McDONALD KM, MOCK J, D'ALOIA A, PARISH T, HAUER K, FRANCIS G, STILLMAN A, COHN JN (1995): Bradykinin antagonism inhibits the antigrowth effect of converting enzyme inhibition in the dog myocardium after discrete transmural myocardial necrosis. *Circulation*, 91 (7):2043-2048