

**ОБЗОР
REVIEW****РОЛЯ НА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩИТЕ ЕНЗИМНИ ИНХИБИТОРИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С АОРТНА СТЕНОЗА***Стефан Ямболов¹, Розен Григоров^{2,3}**¹Факултет „Медицина“, Медицински университет – Варна**²Първа катедра по вътрешни болести**³Втора кардиологична клиника – инвазивна, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна***ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS
IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS***Stefan Yambolov¹, Rozen Grigorov^{2,3}**¹Student, Faculty of Medicine, Medical University of Varna**²First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna**³Second Cardiology Clinic–Interventional,**St. Marina University Hospital, Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и ангиотензин-2 рецепторните блокери (АРВ) намират широка употреба в лечението на артериалната хипертония. Съществува общоприето мнение, че тези медикаменти са контраиндицирани при пациенти с подлежаща аортна стеноза поради техния вазодилатативен ефект, който би могъл да доведе до хипотония и синкоп.

Въпреки това тези лекарства могат значително да подпомогнат такива пациенти чрез своите доказани кардиопротективни действия и положителни ефекти върху левокамерното ремоделиране. Въпреки притесненията за тяхната безопасност, наличните към момента клинични проучвания не откриват значителни странични реакции, а напротив, наблюдават се подобрена преживяемост, понижение на сърдечно-съдовите инциденти и облекчаване на симптомите.

Основната цел на бъдещите клинични проучвания е да се дооцени безопасността на АСЕ инхибиторите при пациенти с хипертония и подлежаща аортна стеноза и техните ефекти върху сърдечната функция и преживяемост.

Ключови думи: АСЕ инхибитори, аортна стеноза, антихипертензивна терапия

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-2 receptor blockers (ARBs) are used extensively in the treatment of arterial hypertension. There is a widespread belief that these drugs are contraindicated in patients with underlying aortic stenosis due to their vasodilatory effect, which could result in hypotension and syncope. Nonetheless, these drugs may significantly benefit such patients with their proven cardioprotective benefits and positive effects on left ventricular remodelling. Despite widespread concerns about their safety, the currently available studies do not report any significant side effects. On the contrary, they find improved survival rates, a reduction in adverse cardiovascular events, and a reduction in symptoms.

Further clinical studies and trials are necessary to assess the safety of ACEIs in patients with hypertension and underlying aortic stenosis and their effects on cardiac function and survival.

Keywords: ACE inhibitors, aortic stenosis, antihypertensive treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Аортната стеноза е заболяване, което води до повишено следнатоварване, левокамерна хипертрофия, а впоследствие и прояви на застойна сърдечна недостатъчност. Аортната стеноза се среща относително рядко при пациенти под 65-годишна възраст при отсъствие на вродени сърдечни малформации. 5% от хората на 65-годишна възраст са с аортна стеноза, като честотата ѝ се покачва с напредване на възрастта (1). Метаанализ на проучвания от Европа, САЩ и Тайван показва, че аортната стеноза засяга 12,4%, а високостепенната аортна стеноза – 3,4% от пациентите над 75-годишна възраст (2). Според различни източници в 30% до 68% от случаите аортната стеноза се съпътства от артериална хипертония (3). ACE инхибиторите са едни от най-честите медикаменти, използвани за лечение на артериална хипертония. Те блокират превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, което води до повишена натриуреза, понижаване на артериалното налягане и намаляване на камерното ремоделиране. Също така водят до вазодилатация, която понижава пред- и следнатоварването на сърцето (4). Именно заради ефекта на понижено следнатоварване тези лекарства се приемат за контраиндицирани при пациенти с хипертония и съпътстваща аортна стеноза поради предполагаем риск от хипотония, миокардна хипоперфузия и синкоп (5).

ЦЕЛ

Целта на статията е да обобщи наличните данни за ефектите на ACE инхибиторите при пациентите с лека до умерена, както и високостепенна симптоматична аортна стеноза.

Методи

За провеждане на обзора се извърши обстойно търсене в научните бази данни PubMed и Google Scholar за пълнотекстови статии по ключови думи „ACE inhibitors”, „aortic stenosis” и „antihypertensive treatment”, публикувани през периода 1989 до 2022 година.

РЕЗУЛТАТИ

Ефекти на ACE инхибиторите върху сърдечната функция

Основният биоактивен пептид от системата ренин-ангиотензин, ангиотензин-2, предизвиква вазоконстрикция на прекапилярните артериоли и посткапилярните венули, стимулира секрецията на

катехоламини и алдостерон, понижава уринарната екскреция на натрий и вода и стимулира хипертрофията на съдовата гладка мускулатура и кардиомиоцитите. Тези неблагоприятни ефекти значително утежняват сърдечно-съдовата функция чрез развитие на хипертония и сърдечна дисфункция. С помощта на животински модели други автори доказват приноса на ангиотензин-2 в развитието на атеросклероза и аневризми на торакалната и абдоминална аорта (6).

ACE инхибиторите блокират превръщането на ангиотензин-1 в ангиотензин-2 и по този начин предпазват сърдечно-съдовата система. При пациенти със сърдечна недостатъчност и хипертония ACE инхибиторите доказано водят до регресия на левокамерната хипертрофия и миокардна фиброза, което води до подобрена диастолна функция на лявата камера (7). Те въздействат върху подлежащото заболяване и модулират симпатиковата активност (8). В допълнение, те намаляват смъртността и прогресията до резистентна на лечение сърдечна недостатъчност при пациенти, преживяли миокарден инфаркт (9).

Действие на ACE инхибиторите при пациенти с аортна стеноза

При аортната стеноза промените в структурата на лявата камера прогресивно преминават през компенсаторна левокамерна хипертрофия до дисфункция на лявата камера, понижена миокардна перфузия и интерстициална фиброза. Впоследствие се наблюдават потисната систолна и диастолна функция и последваща сърдечна недостатъчност. Апоптозата и последващата фиброза на кардиомиоцитите играят ключова роля в тази прогресия. Чрез повлияване съставките на екстрацелуларния матрикс и колагеновата мрежа ACE инхибиторите забавят и дори регресират процеса на левомерно ремоделиране. По този начин се наблюдават понижен телесистолен обем на лявата камера, подобрена систолна и диастолна функция и по-ниски нива на натриуретичен пептид (10).

Проучването RIAS изследва влиянието на ACE инхибитора ramipril върху степента на редукция на левокамерната маса, ефекта върху систолната и диастолна функция, регресията на миокардната фиброза и прогресията на аортната стеноза. RIAS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 100 пациенти с умерена до тежка асимптоматична аортна стеноза, като половината (n=50) приемат 10 mg ramipril дневно, а другата половина (n=50) плацебо. След едногодишно проследяване и провеждане на сърдечен магнитен резонанс, ехокар-

диография и тестове с физическо натоварване, те откритват, че спрямо плацебо ramipril води до умерена, но прогресивна редуция на масата на лявата камера (-3.9 г спрямо +4.5 г) с тенденция за подобряване на миокардната физиология и забавяне прогресията на клапната стеноза (valve area 0.0 cm² срещу -0.2 cm²) (11).

Dalsgaard и сътр. изследват ефекта на trandolapril 22 mg OD върху 44-ма пациенти с тежка аортна стеноза и го сравняват с плацебо. След среден период на проследяване от 49 дни пациентите, лекувани с АСЕ инхибитор, демонстрират понижен телесистолен обем на лява камера и по-ниски нива на NT-proBNP (-7.8 ± 2.6 срещу -0.5 ± 2.5 mL, P=.04, и -19 ± 7 срещу 0.8 ± 6 pmol/L, P=.04, респективно). Останалите хемодинамични параметри са запазени както в покой, така и при натоварване, което показва хемодинамично подобрене и отбременяване на лявата камера (7).

следване, включващо 51 пациенти, починали до 14 години след аортно-клапно протезиране, показва, че регресията на сърдечните размери и дебелина на левокамерните стени е непълна след операцията (13). От наличните проучвания върху преживяемостта и смъртността след аортно-клапно протезиране по повод на калцификационна аортна стеноза откриваме, че изследваните групи болни са хетерогенни по отношение на своя клиничен, хемодинамичен и оперативен профил, поради придружаващи заболявания като исхемична болест на сърцето, наличие на друга клапна лезия или ритъмни нарушения като перманентно предсърдно мъждене. Всеки от тези фактори би могъл да повлияе както краткосрочната, така и дългосрочната следоперативна прогноза (14).

Въпреки това въпросът за възможността за прилагане на АСЕ инхибитори както предоперативно за забавяне прогресията на левокамерното ремоделиране, така и постоперативно за подпомагане регре-

Табл. 1. Проучвания върху употребата на АСЕ инхибитори при пациенти с аортна стеноза

| Автор, година | Брой участници | Симптоми | Критерии за участие | Резултати |
|-----------------------------|----------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Martinez Sanchez, 1996 (21) | 22 | да | Критична аортна стеноза | 25 мг captopril TID подобрява сърдечното пълнене и хемодинамика |
| O'Brien, 2004 (23) | 13 | не | Лека до умерена аортна стеноза | Добър толеранс на ramipril 7.5 мг BID и липса на странични ефекти |
| Chockalingam, 2004 (24) | 56 | да | Тежка аортна стеноза | Подобряване на левокамерната дисфункция и понижаване на АН. Подобен 6-минутен тест за ходене с enalapril 10mg BID |
| Jiménez-Candil, 2004 (25) | 20 | не | Лека до умерена аортна стеноза; хипертония; Пациенти вече приемащи АСЕ инх. | Без данни за синкоп. Подобрена хемодинамика по време на натоварване |

Роля на АСЕ-инхибиторите преди и след аортно-клапно протезиране

Дефинитивното лечение на аортната стеноза е оперативното аортно-клапно протезиране или интервенционалното – транскатетърна аортна клапна имплантация (TAVI) при високорискови пациенти. Въпреки това много пациенти спадат в графата контраиндицирани. АСЕ инхибиторите биха могли да повлияят благоприятно на отрицателните ефекти на аортната стеноза върху лявата камера. Медикаментозното лечение пре- и постоперативно също може значително да подпомогне състоянието. В дългосрочен план преживяемостта след аортно-клапно протезиране в голяма степен зависи от състоянието на сърдечната функция, в т.ч. размерите на сърдечните кухини, систолната и диастолна функция (12). Из-

сията на хипертрофията остава отворен.

Dahl и сътрудници показват, че употребата на candesartan 32 mg OD, иницииран веднага след аортно-клапно протезиране, води до подобрен LV mass index (103 ± 29 vs 119 ± 31 g/m²), p=0.01), т.е. ускорена регресия на ремоделирането на лявата камера и лявото предсърдие спрямо пациенти, които не приемат ангиотензин-рецепторен блокер (15). За високорискови или неоперируеми пациенти конвенционалното аортно-клапно протезиране се асоциира с висока честота на оперативни усложнения. Именно за тези случаи е въведена технологията за транскатетърна аортна клапна имплантация. Процедурата се асоциира със значително по-нисък риск за усложнения и предоставя опция за лечение при паци-

енти контраиндицирани за конвенционално аортно-клапно протезиране (16). В друго изследване Ochiai и сътр. изследват 1215 пациенти след прилагане на TAVI, като блокират ренин-ангиотензин системата и проследяват пациентите на 6-ия месец. Пациентите, подложени на ренин-ангиотензин блокада имат значително понижение на LV mass index в сравнение с контролната група ($-9\pm 24\%$ vs $-2\pm 25\%$, $p=0.024$) (17).

Rodriguez-Gabella и сътр. изследват 2785 пациенти след TAVI и също достигат до обнадеждаващи резултати. Откриват понижаване на левокамерните обеми и хипертрофия и подобрени нива на 3-годишна сърдечно-съдова смъртност (18). В допълнение, блокадата на ренин-ангиотензин системата демонстрира значително по-ниски нива на новопоявило се предсърдно мъждене, мозъчно-съдови инциденти и рехоспитализация (19).

Безопасност на ACE инхибиторите при пациенти с аортна стеноза

Към момента няма публикувани клинични проучвания, демонстриращи остри епизоди на хипотония, дължащи се на употреба на ACE инхибитори при пациенти с аортна стеноза (20).

От малкото налични проучвания върху безопасността на ACE инхибиторите при пациенти с аортна стеноза откриваме значителни подобрения в хемодинамичните параметри. Мексиканско проучване прилага sacubitril 12.5 mg и впоследствие 8 mg TID и изследва основните хемодинамични показатели на всеки 1, 2, 4, 6 и 8 часа за 48 часа с помощта на Swan-Ganz катетър. Наблюдава се понижение на системното съдово съпротивление, повишен сърдечен дебит (2.8 l/min до 4.1 , $P=0.04$), повишен ударен обем (46 ml спрямо 64 , $P=0.03$) и понижение на систолното налягане на пулмоналната артерия (63 mmHg спрямо 42 , $P=0.009$) (21).

В друго проучване Friedrich и сътр. въвеждат enalaprilat (0.05 mg/min) за 15 минути в лявата коронарна артерия на 20 пациенти с левокамерна хипертрофия, получила се вследствие на аортна стеноза. Изследването демонстрира подобрена релаксация, напълване и разтегливост на лявата камера, както и намаление на теледиастолния обем на лявата камера (22 ± 2 до $18\pm 2\text{ mmHg}$, $P<.05$) (22).

O'Brien и сътр. изследват 13 пациенти с лека до умерена аортна стеноза, като титрират Ramipril до максимална доза от 7.5 mg BID . При двама пациенти се налага прекъсване на лечението, като причината е асимптоматична хипотония при единия, а при другия – повишение на стойностите на креатинин с 0.3 mg/dl (23).

Chockalingam и сътр. рандомизират 56 пациенти с високостепенна симптоматична аортна стеноза в две групи – на лечение с enalapril и плацебо. След един месец пациентите в групата с enalapril са с подобряване на левокамерната дисфункция, редукция на задуха и подобрен 6-минутен тест за ходене. Значителна хипотония, налагаща прекъсване на лечението, е регистрирана при три от пет пациенти с левокамерна систолна дисфункция (фракция на изтласкване $35\text{-}40\%$) и изходна хипотония (сistolно артериално налягане $90\text{-}100\text{ mmHg}$) преди започване на проучването. Авторите правят заключение, че ACE инхибиторите се толерират добре и са свързани с подобряване на функционалния капацитет при пациенти със симптоматична високостепенна аортна стеноза, като трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с левокамерна систолна дисфункция и изходна хипотония (24).

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличната литература изглежда подкрепя становището, че ACE инхибиторите са безопасни за употреба при пациенти с аортна стеноза и съпътстваща хипертония.

До момента наличните данни показват, че ACE инхибиторите могат да имат благоприятна роля в лечението на аортната стеноза. Проучванията демонстрират техните ползи при пациенти с вече настъпило ремоделиране на сърдечния мускул чрез забавяне и дори регресия на неблагоприятните промени и подобряване систолната и диастолната функция. В допълнение, ACE инхибиторите имат значителни ползи, приложени както преди аортно-клапно протезиране за повлияване ремоделирането на сърцето, така и постоперативно за ускоряване регресията на сърдечните обеми и хипертрофия на стените.

Основното опасение за тяхната безопасност при пациенти с аортна стеноза, а именно, повишеният риск от миокардна хипоперфузия, остра хипотония и синкоп, до момента бива неоправдано. Наличната литература не документира такива странични ефекти, а напротив, наблюдава се подобрена хемодинамична стабилност, чрез подобряване на сърдечните обеми, маса и помпена функция (12,20).

Към момента няма данни, подкрепящи становището, че ACE инхибиторите повишават смъртността при пациенти с аортна стеноза. Наличните проучвания сочат обратното.

В заключение, ACE инхибиторите изглежда успешно се намесват в сложното взаимодействие между физиологията на лявата камера, аортната клапа и

съдова система, като крайният резултат е подобрена сърдечна функция.

Въпреки обнадеждаващите данни, необходими са допълнителни проспективни рандомизирани проучвания, които да изучат в детайли евентуалното приложение и ефекти на АСЕ инхибиторите при пациенти с аортна стеноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Ancona R., Pinto S. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world?. e-Journal of Cardiology Practice. Vol. 18, N° 10 - 12 Feb 2020
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 10;62(11):1002-12. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.015. Epub 2013 May 30. PMID: 23727214.
- Charalampos I. Liakos, Charalampos A. Grassos, Dimitrios P. Papadopoulos, Kyriakos S. Dimitriadis, Constantinos P. Tsioufis, Dimitrios Tousoulis, Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common "liaison", *Hellenic Journal of Cardiology*, Volume 58, Issue 4, 2017, Pages 261-266,
- Herman LL, Padala SA, Ahmed I, et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) [Updated 2022 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
- Laurent D, ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 8, August 2015, Pages 828–830,
- Xu, Chengsheng MM*; Xu, Juanjuan MM; Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in aortic stenosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*: April 16, 2021 - Volume 100 - Issue 15 - p e25537 doi: 10.1097/MD.00000000000025537
- Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P, Hassager C. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study. *Am Heart J.* 2014 Feb;167(2):226-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.11.002. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24439984.
- A. Kischeva, Y. Yotov, A. Angelov, A. Penev. Upstream therapy in atrial fibrillation. *Heart-Lung (Varna)* 17 (3-4), (2011), 3-13
- Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J.* 1997 Jan;18(1):41-51. PMID: 9049514.
- Kang TS, Park S. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging.* 2018 Jun;26(2):45-53. doi: 10.4250/jcvi.2018.26.e9. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29971263; PMCID: PMC6024830.
- Bull, S, Loudon M, Francis J. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial) - *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, March 21, 2015, doi:10.1093/ehjci/jev043
- Goel SS, Kleiman NS, Zoghbi WA, Reardon MJ, Kapadia SR. Renin-Angiotensin System Blockade in Aortic Stenosis: Implications Before and After Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep 15;9(18):e016911. doi: 10.1161/JAHA.120.016911. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32893727; PMCID: PMC7727008.
- Ole Lund & Knud E. Cardiac Pathology After Isolated Valve Replacement for Aortic Stenosis in Relation to Preoperative Patient Status: Early and Late Autopsy Findings. *Larsen Pages* 263-270 | 18 Jan 1989 <https://doi.org/10.3109/14017438909106006>
- Ya. Peychev, Sv. Georgiev, P. Panayotov, E. Raycheva-Moutafova, D. Panayotova, T. Tzvetkov, St. Monev. Preoperative permanent atrial fibrillation and late survival after surgical, primary aortic valve replacement in patients with isolated, hemodynamically significant, calcified, pure aortic valve stenosis, without coronary artery disease. *Bulgarian Cardiology tome XXI*, 2015, № 3
- Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Møller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2010 Sep 1;106(5):713-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.028. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20723651.
- Valkov V, Kalchev D, Kostadinov A, Kashlov Y, Kanazirev B. Durability of biological prostheses used for management of degenerative aortic stenosis – TAVR vs. SAVR. *J of IMAB.* 2018 Apr-Jun;24(2):2055-2057. DOI: 10.5272/jimab.2018242.2055
- Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2018 Apr;104(8):644-651. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311738. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986405.
- Rodriguez-Gabella T, Catala P, Munoz-Garcia AJ, Nombela-Franco L, Del Valle R, Gutierrez E, Regueiro A, Jimenez-Diaz VA, Ribeiro HB, Rivero F, et al. Renin-angiotensin system inhibition following transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:631–641.
- Milen Slavov, Daniela Panayotova, Yavor Peychev, Vladimir Kornovski, Georgi Bachvarov, Plamen Panayotov. Three-year results from the surgical treatment of diseases of the aortic valve and aortic root. *Scripta Scientifica Medica* 2013; 45(4): 50-55.
- Routledge H. ACE inhibition in aortic stenosis: Dangerous medicine or golden opportunity? November 2001. *Journal of Human Hypertension* 15(10):659-67 DOI:10.1038/sj.jhh.1001260
- Martínez Sánchez C, Henne O, Arceo A, Peña M, González H, Chuquiure E, Lupi E. Efectos hemodinámicos del captopril oral en pacientes con estenosis aórtica crítica [Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1996 Jul-Aug;66(4):322-30. Spanish. PMID: 8984953.
- Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W, Hess OM, Douglas PS, Gordon S, Keighley CS, Benedict C, Krayenbuehl HP, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation.*

- 1994 Dec;90(6):2761-71. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2761. PMID: 7994819.
23. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, Probstfield JL, Otto CM. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med.* 2004 Apr;52(3):185-91. doi: 10.1136/jim-52-03-33. PMID: 15222408.
24. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, Gnanavelu G, Dorairajan S, Krishna BP, Chockalingam V; Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):E19. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.017. PMID: 15077102.
25. Jiménez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, García-Fernández MA. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart.* 2005 Oct;91(10):1311-8. doi: 10.1136/hrt.2004.047233. PMID: 16162624; PMCID: PMC1769141.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Розен Григоров
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. „Христо Смирненски“ №1
Варна, 9010
e-mail: rozengrigorov96@abv.bg

ORCID: 0000-0003-0109-1525