

З. В. БИТАРОВА, О. В. РЕМИЗОВ, З. Т. АСТАХОВА

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ 1-ГО ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II НА ГЕМОДИНАМИКУ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХСН НА ФОНЕ ИБС В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Кафедра внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.
Россия, 362007, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;
тел.: 8-989-741-03-91; e-mail: bit.zarina@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Цель. В статье обсуждается оценка влияния 3-х месячной терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) фозиноприла и антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II валсартана на клинические проявления ХСН, гемодинамику и морфофункциональные параметры сердца с учетом функции правого желудочка и систолического давления в легочной артерии у пациентов ИБС постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы. Под наблюдением находились 69 пациента ИБС ПИКС, осложнившейся ХСН II-III ФК в сочетании с СД 2 типа. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая группа – 35 человек, принимавших ИАПФ фозиноприл в среднесуточной дозе 20 мг, вторая группа – 34 человека, принимавших АРА II валсартан в среднесуточной дозе 80 мг. Исходно и через 12 недель лечения всем пациентам проводилось обследование, включающее клиническую оценку проявлений ХСН, офисное измерение артериального давления и проведение ЭХОКГ.

Результаты. Назначение ИАПФ и АРА II привело к улучшению клинического состояния пациентов и расширению функциональных возможностей миокарда.

Заключение. Следует заметить, что, не имея особых преимуществ во влиянии на процессы ремоделирования сердца друг перед другом, прием фозиноприла оказал более выраженное воздействие на показатели систолической функции левого желудочка, а прием валсартана достоверно улучшал диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Для цитирования: Битарова З. В., Ремизов О. В., Астахова З. Т. Влияние терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом рецепторов 1-го типа ангиотензина II на гемодинамику и морфофункциональные параметры сердца у больных ХСН на фоне ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(3): 11-16. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-11-16

For citation: Bitarova Z. V., Remizov O. V., Astakhova Z. T. Effect of ACE inhibitor and receptor antagonist of type 1 angiotensin II on hemodynamics and morpho-functional parameters of the heart in patients with heart failure on a background of coronary heart disease combined with type 2 diabetes. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik.* 2017;24(3): 11-16. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-11-16

Z. V. BITAROVA, O. V. REMIZOV, Z. T. ASTAKHOVA

EFFECT OF ACE INHIBITOR AND RECEPTOR ANTAGONIST OF TYPE 1 ANGIOTENSIN II ON HEMODYNAMICS AND MORPHO-FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE HEART IN PATIENTS WITH HEART FAILURE ON A BACKGROUND OF CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES

*Department of Internal Medicine №4 FGBOU IN SOGMA Russian Ministry of Health.
Russia, 362007, Republic of North Ossetia – Alania Vladikavkaz, str. Pushkinskaya, 40;
tel.: 8-989-741-03-91; e-mail: bit.zarina@mail.ru*

SUMMARY

Aim. The article discusses the evaluation of the effect of 3-month therapy of angiotensin-converting enzyme fosiopril and angiotensin II receptor antagonists valsartan on the clinical manifestations of CHF, hemodynamics and morphofunc-

tional parameters of the heart, taking into account the function of the right ventricle and systolic pressure in the pulmonary artery in patients with ischemic heart disease Postinfarction cardiosclerosis in combination with type 2 diabetes.

Material and Methods. 69 patients with IHD PICS, complicated by CHF II-III FC in combination with type 2 diabetes, were under observation. Patients were randomized into 2 groups: the first group consisted of 35 people taking fosinopril with an average daily dose of 20 mg, the second group consisted of 34 people taking ARS II valsartan at an average daily dose of 80 mg. Initially and after 12 weeks of treatment, all patients underwent a clinical examination, including clinical assessment of CHF manifestations, office blood pressure measurement and ECHR.

Results. The appointment of ACEI and ARA II, led to an improvement in the clinical state of patients and the expansion of the functional capabilities of the myocardium.

Conclusion. It should be noted that, without any particular advantages, in the effect on heart remodeling processes, fosinopril administration had a more pronounced effect on the systolic function of the left ventricle, and the use of valsartan significantly improved the diastolic function of the left ventricle.

Keywords: cardiac ischemia, myocardial infarction, chronic heart failure, type 2 diabetes, ACE inhibitors

Введение

Хроническая сердечная недостаточность, по-прежнему, остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением всех сердечно-сосудистых заболеваний. Доказательством этому служат данные значительного числа клинических и эпидемиологических исследований в России и за рубежом [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [7]. Наличие сахарного диабета в сочетании с ИБС и АГ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Нет сомнений, что наличие СД и даже просто инсулинорезистентность предрасполагают к развитию ХСН. Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов [8, 9, 10].

В патогенезе и прогрессировании ХСН признанным фактом является активация РААС. Длительное повышение активности РААС на тканевом, органном уровнях ведет к постепенной гибели кардиомиоцитов (некроз и апоптоз), развитию гипертрофии и фиброза, дилатации и изменению геометрии ЛЖ – т.е. к процессам, характерным для дезадаптивного ремоделирования сердца у больных с ХСН. Известно, что развитие дисфункции ЛЖ со снижением ФВ является одним из неблагоприятных прогностических маркеров у пациентов с ХСН [11]. В этой связи терапия, направленная на замедление или обратное развитие процессов ремоделирования ЛЖ, может улучшить не только клиническое течение, но и выживаемость больных ХСН.

В последние годы успехи современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний достаточно впечатляющие. Однако, несмотря на существенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за последние три десятилетия в большинстве индустриальных стран, показатели летальности от ХСН и частоты госпитализации по этой причине остаются неутешительными. Таким образом, разработка и внедрение новых эффективных способов лечения хронической сердечной недостаточности остается актуальной задачей.

Одним из значимых достижений в улучшении

прогноза жизни больных с ХСН стала возможность использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Являясь одним из основных средств лечения ХСН, ингибиторы АПФ способны благоприятно влиять на клиническое течение и исходы заболевания [12,13]. Несмотря на высокую эффективность, ИАПФ не всегда оказываются способны адекватно контролировать активность РААС при длительной терапии, даже в максимальных дозах [14]. Вместе с тем, введение в клиническую практику антагонистов рецепторов к ангиотензину 2 позволило надеяться на более эффективное лечение больных ХСН, обеспечивая дополнительную блокаду действия ангиотензина II через альтернативные пути его образования. Среди основных средств лечения ХСН преимущество имеют ИАПФ и АРА, которые уменьшают риск развития диабета, с одной стороны, и уменьшают шансы на развитие ХСН у больных СД [15].

Целью нашего исследования явилось оценка влияния терапии ИАПФ фозиноприла и АРА валсартана на клинические проявления ХСН, гемодинамику и морфофункциональные параметры сердца с учетом функции правого желудочка и систолического давления в легочной артерии у пациентов ИБС постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы

Под наблюдением находились 69 пациента ИБС ПИКС, осложнившейся ХСН II-III ФК в сочетании с СД 2 типа. Исключались больные с нестабильной стенокардией, симптоматическими АГ, злокачественным течением АГ, нарушениями ритма сердца, требующим специального лечения, ХСН выше III ФК (NYHA), СД 1 типа и тяжелым течением СД 2 типа.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первую группу вошли 35 человек, принимавших ИАПФ фозиноприл в среднесуточной дозе 20 мг, во вторую группу вошли 34 человека, принимавших АРА II валсартан в среднесуточной дозе 80 мг. Дозы препаратов подбирались методом титрования. Исследуемые группы были сопоставимы по

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа лечения фозиноприлом	Группа лечения валсартаном
Пол м/ж	18/17	18/16
Возраст	52,6±0,8	54,9±0,7
САД офисное, мм рт. ст.	150,2±1,1	155,0±2,1
ДАД офисное мм рт. ст.	97,2±0,7	99,2±0,9
Продолжительность ИБС, годы	7,5±0,7	7,8±0,9
Продолжительность СД, годы	10,5±1,3	11,2±1,5
Гликемия натощак, моль/л	7,4±0,1	7,9±0,2
Гликированный гемоглобин, HbA1C %	8,0±0,1	8,5±0,2

полу и возрасту, длительностью ИБС и СД. Клиника-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У всех пациентов в анамнезе имелся инфаркт миокарда. Гипертоническая болезнь отмечалась у большинства обследованных пациентов – 97% случаев. По ФК ХСН пациенты распределялись следующим образом: ХСН II ФК – 39 пациентов, ХСН III ФК – 30 больных. Динамическое наблюдение за состоянием больных проводилось в течение 12 недель. Все больные получали базисную терапию, включающую β-блокаторы, антагонисты альдостерона, липид- и сахароснижающие препараты. Всем пациентам проводили физикальный осмотр, определяли клинико-функциональное состояние (тест с 6-минутной ходьбой), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Для оценки показателей внутрисердечной гемодинамики применяли ЭХОКГ исследование на аппарате.

У обследуемых пациентов в сыворотке крови определяли содержание калия, креатинина, показатели липидного и углеводного обмена. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для сравнения количественных переменных применяли критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полностью исследования завершили 67 пациента. Два пациента из группы, принимавшей фозиноприл, выбыли из исследования из-за развития сухого кашля.

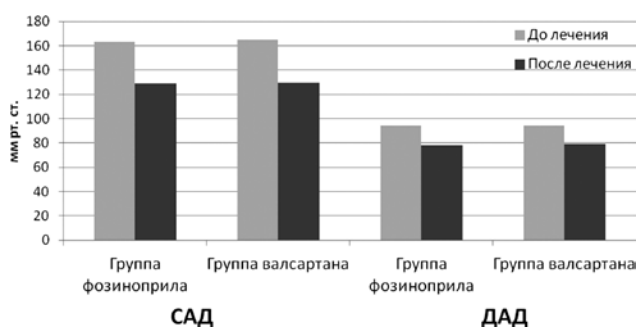


Рис. 1. Динамика артериального давления до и после лечения в группах пациентов принимавших фозиноприл и валсартан.

Анализ полученных данных показал, что к концу периода наблюдения у больных в обеих группах отмечалось улучшение клинического состояния в виде уменьшения одышки, нивелировании периферических отеков, повышение толерантности к физической нагрузке.

На фоне клинического улучшения отмечались изменения и изучаемых гемодинамических показателей. На рисунке 1 отмечено достоверное снижение уровня как систолического, так и диастолического АД по данным офисного измерения.

Показатели, отражающие морфофункциональные параметры сердца у обследованных больных до лечения и через 12 недель регулярного приема ингибитора АПФ фозиноприла и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, у пациентов отмечалась положительная динамика изучаемых показателей. Важно отметить, что оба препарата продемонстрировали высокую эффективность в отношении корректирующего влияния на показатели функционирования левого желудочка.

Изменения гемодинамических показателей под действием фозиноприла и валсартана были однонаправленными, отличаясь несколько разной степенью прироста и достоверностью. Статистически значимыми оказались изменения КДР и КДО как в группе фозиноприла, так и в группе валсартана.

На ФВ левого желудочка оба препарата оказывали одинаковое влияние: прием фозиноприла увеличил ее на 8,7 %, прием валсартана – на 6,9%, однако эти изменения достигли статистически значимого уровня в группе фозиноприла. Показатели диастолической функции левого желудочка

Согласно данным литературы, по степени положительного влияния на функции левого желудочка и выраженность фиброза АРА II не уступают иАПФ, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже превосходить иАПФ (16). В нашем исследовании улучшение диастолической функции ЛЖ происходила более выраженное на фоне приема валсартана. Произошло достоверное уменьшение IVRT на 8,5 %, увеличение коэффициента VE/VA на 9,3 %.

Как правило, при обследовании пациентов с ИБС особое внимание всегда уделяется функции

Показатели гемодинамики у обследованных больных до лечения и через 12 недель регулярного приема фозиноприла и валсартана

Показатель	Группа фозиноприла			Группа валсартана		
	До лечения	После лечения	D	До лечения	После лечения	D
КДР ЛЖ, см	58,87±0,95	55,71±0,98 p<0,02	5,3	58,43±0,82	56,04±0,98	4,1
КДО ЛЖ, мл	173,87±4,4	153,08±4,7 p<0,002	11,9	192,54±6,6	170,58±6,9 p<0,02 p1<0,05	11,4
КСР ЛЖ, см	42,03±0,60	39,96±0,67 p<0,02	4,9	49,57±0,68	47,34±0,88 p<0,05 p1<0,001	4,5
КСО ЛЖ, мл	82,45±1,66	74,40±4,14	9,7	120,94±4,87	110,17±3,9 p1<0,001	8,9
ФВ ЛЖ, %	48,09±0,86	52,29±1,15 p<0,01	8,7	49,98±1,12	53,43±1,17 p<0,02	6,9
V E	0,589±0,026	0,594±0,024	0,9	0,573±0,030	0,600±0,020	4,7
V A	0,599±0,03	0,588±0,02	1,8	0,657±0,061	0,641±0,046	2,4
VE/VA	0,96±0,03	1,02±0,04	6,3	0,86±0,02	0,94±0,03 p<0,02	9,3
IVRT	0,093±0,004	0,085±0,002	8,6	0,094±0,003	0,086±0,002 p<0,02	8,5

p – достоверность различий показателей до и после лечения;

p1 – достоверность различий показателей после лечения между группой фозиноприла и группой валсартана.

левого желудочка, недооценивая вклад правого желудочка в формирование клинических симптомов заболевания и прогрессирования ХСН. Однако, на фоне изменения геометрии левого желудочка, отмечается нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка [16]. Представленные в таблице данные продемонстрировали улучшение систолической функции правого желудочка, а также снижение систолического давления в легочной артерии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что на фоне проведения медикаментозной терапии ИАПФ и АРА II не наблюдалась ухудшения, а напротив, отмечалась тенденция к улучшению показателей углеводного и жирового обмена при отсутствии изменений в проводимой сахаро- и липидснижающей терапии.

Заключение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как причина хронической сердечной недостаточности

(ХСН), относится к числу самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах и в России. ИБС в Европе является причиной ХСН в 60% случаев и лидирующая роль в этом отношении принадлежит наиболее тяжелому ее проявлению — инфаркту миокарда (ИМ). Эффективность реабилитации больных ИБС, в частности, в отдаленные сроки после перенесенного ИМ или прямой коронарной реваскуляризации, во многом определяется способностью врачей предотвратить прогрессирование ХСН.

В последние десятилетия во всем мире угрожающе нарастает частота метаболических нарушений и инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД), представляя собой серьезную медицинскую и социальную проблему XXI века (И.Н. Дедов, 2005). По данным Фрамингемского исследования установлено, что больные СД имеют высокий риск развития ХСН: у мужчин он выше в 2,4 раза, а у женщин в 5,1 раза, чем у лиц без СД [9].

Таблица 3

Показатель	Группа фозиноприла			Группа валсартана		
	До лечения	После лечения	D	До лечения	После лечения	D
ФВ ПЖ, %	54,09±1,22	58,29±2,45	7,8	53,98±1,12	56,43±1,27	4,5
СДЛА, мм рт. ст.	33,07±0,42	29,31±0,23 p<0,001	11,4	32,64±0,35	28,55±0,61 p<0,001	12,5

p – достоверность различий показателей до и после лечения;

При выборе патогенетической лекарственной терапии у больных с СД необходимо учитывать их влияние как на функциональное состояние органов-мишеней, так и их влияние на обмен липидов и углеводов.

В проведенном исследовании патогенетически обоснованное назначение ИАПФ и АРА II привело к улучшению клинического состояния пациентов и расширению функциональных возможностей миокарда. При этом следует заметить, что, не имея особых преимуществ во влиянии на процессы ремоделирования сердца друг перед другом, прием фозиноприла оказал более выраженное воздействие на показатели систолической функции левого желудочка, а прием валсартана достоверно улучшал диастолическую функцию левого желудочка. Оба препарата продемонстрировали не только метаболическую нейтральность, но и некоторую тенденцию к улучшению показателей углеводного и жирового обмена. Хорошая переносимость отмечена у валсартана в сравнении с фозиноприлом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2006;4:164–71.
2. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18–28.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121: e46–e215.
4. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33:1750–57.
5. Roger VL, Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
6. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of ejection in Mortality and Morbidity). *JACC* 2013; 62:1845–54.
7. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с. 7–77.
8. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? *Тер. Архив*. 2003;75 (10):5–10. 145.
9. Timmis, A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations // *Heart*. 2001. – Vol. 85, № 4. – P. 463–469.
10. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y et al. Predictors of read-

mission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J*. 2000;139 (1 Pt 1):72–77.

11. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность*. 2002;3(4): 161-3.
12. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью. – М.: Инсайт, 1997. – 77с.
13. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995;273 (18):1450–1456.
14. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, et al. Maximal recommended doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:844–46.
15. Patel A; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370 (9590):829–840.
16. Богданов Д.В. Ремоделирование правого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии // *Сердечная недостаточность*. 2009. – Т.10, No 5. - С. 263-265.

REFERENCES

1. Mareev V.Ju., Danieljan M.O., Belenkov Ju.N. Sravnitel'naja karakteristika bol'nyh s HSN v zavisimosti ot velichiny frakcii vybrosa po rezul'tatam rossijskogo mnogocentrovogo issledovanija JePOHA-O-HSN: snova o probleme HSN s sohrannoju sistolicheskoju funkciej levogo zheludochka. *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2006; 4: 164–171. (In Russ.)
2. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 18–28.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121: e46–e215.
4. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1750–1757.
5. Roger V.L., Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127: e6–e245.
6. Wong C.M., Hawkins N.M., Jhund P.S., et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of ejection in Mortality and Morbidity). *JACC* 2013; 62: 1845–1854.
7. Fomin I.V. Jepidemiologija hronicheskoj serdečnoj nedostatochnosti v Rossijskoj Federacii. In Ageev F.T. *Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'*. M.: GJeOTAR- Media, 2010; 7–77. (In Russ.)
8. Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' i insulinnezavisimyj saharnyj diabet: sluchajnajaja svjaz' ili zakonernost'? *Ter. Arhiv*. 2003; 75 (10): 5–10. 145. (In Russ.)
9. Timmis A.D. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart*. 2001; 85 (4): 463–469.

10. Krumholz H.M., Chen Y.T., Wang Y. et al. Predictors of re-admission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J.* 2000; 139 (1 Pt 1): 72–77.
11. Belenkov Ju. N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod. *Serdechnaja nedostatochnost.* 2002; 3(4): 161-163. (In Russ.)
12. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. *Medikamentoznye puti uluchshenija prognoza bol'nyh s hronicheskoj serdečnoj nedostatochnost'ju.* M.: Insajt, 1997; 77. (In Russ.)
13. Garg R., Yusuf S., for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995; 273(18): 1450–1456.
14. Jorde U.P., Ennezat P.V., Lisker J., et al. Maximalle recommended doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 1.
15. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840.
16. Bogdanov D.V. Remodelirovanie pravogo zheludochka pri gipertroficheskoj neobstruktivnoj kardiomiopatii. *Serdechnaja nedostatochnost'.* 2009; 10(5): 263-265. (In Russ.)

Поступила/ Received 23.02.2017
Принята в печать/ Accepted 25.05.2017

Контактная информация: Битарова Зарина Вячеславовна; тел. 8-989-741-03-91; e-mail: bit.zarina@mail.ru;
Российская Федерация, Республика Северная Осетия – Алания, 362007, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

Corresponding author: Zarina V. Bitarova; tel. 8-989-741-03-91; e-mail: bit.zarina@mail.ru;
St. Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania, 362007, Russian Federation.