

Мустафина Ольга Евгеньевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 8(347)235-60-88. E-mail: anmareg@mail.ru.

Полоников Алексей Витальевич – д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3. Тел. 8(347)258-81-47. E-mail: polonikovav@kursksmu.net.

Викторова Татьяна Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: t_vict@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plasma advanced oxidative protein products are associated with anti-oxidative stress pathway genes and malaria in a longitudinal cohort / Zhang G. [et al.] // *Malaria journal*. – 2014. – V. 13. – №1. – P. 134-144.
2. Козовый, Р.В. Частота полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1 и GSTM1 у долгожителей Прикарпатья / Р.В. Козовый, С.В. Подольская, Н.Г. Горovenko // *Успехи геронтологии*. – 2013. – Т. 26, №3. – С. 446-450.
3. Хасанова, Г.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, Т.В. Викторова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 92, №1. – С. 32-34.
4. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 49 с.
5. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин / Л.И. Колесникова [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2012. – №3. – С. 134-137.
6. NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms / Ross D. [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2000. – V. 129. – №. 1-2. – P. 77-97. DOI: 10.1016/S0009-2797(00)00199-X.
7. Wan J., Diaz-Sanchez D. Phase II enzymes induction blocks the enhanced IgE production in B cells by diesel exhaust particles // *The Journal of Immunology*. – 2006. – V. 177. – №. 5. – P. 3477-3483. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3477.
8. Железникова, Г.Ф. Иммуноглобулин E: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // *Медицинская иммунология*. – 2002. – Т. 4, № 4-5. – С. 515-534.
9. Association of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population / Zhang G. [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – V. 24. – № 5. – P. 905-909.
10. Srijiwangsa P., Na-Bangchang K. Roles of NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) on cancer progression and chemoresistance // *J Clin Exp Oncol*. – 2017. – V. 4. – P. 2. doi: 10.4172/2324-9110.1000192

REFERENCES

1. Plasma advanced oxidative protein products are associated with anti-oxidative stress pathway genes and malaria in a longitudinal cohort / Zhang G. [et al.] // *Malaria journal*. – 2014. – V. 13. – №. 1. – P. 134-144.
2. Kozovy RV, Podolskaya SV, Gorovenko NG, et al. [Frequency of polymorphic gene variants of the second phase of biotransformation of xenobiotics GSTT1 and GSTM1 in long-livers of the Carpathians]. *Uspekhi gerontologii*. 2013;26(3):446-450. Russian.
3. Khasanova, G.M. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov s tyazhest'yu techeniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom / G.M. Khasanova, T.V. Viktorova // *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. – 2010. – T. 92. № 1. – S. 32-34.
4. Khasanova, G.M. Aktual'nye aspekty immunopatogeneza, vitaminno-mikroelementnogo balansa i lecheniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. — Moskva, 2012. — 49 s.
5. Osobennosti protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity u prakticheski zdorovykh muzhchik / Kolesnikova L. I. [i dr.] // *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. – 2012. – №. 3. – S. 134-137.
6. NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms / Ross D. [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2000. – V. 129. – №. 1-2. – P. 77-97. DOI: 10.1016/S0009-2797(00)00199-X
7. Wan J., Diaz-Sanchez D. Phase II enzymes induction blocks the enhanced IgE production in B cells by diesel exhaust particles // *The Journal of Immunology*. – 2006. – V. 177. – №. 5. – P. 3477-3483. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3477
8. Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: biologicheskaya rol' pri infektsionnykh zabolevaniyakh // *Meditsinskaya immunologiya*. – 2002. – T. 4. – №. 4-5. S. 515-534
9. Association of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population / Zhang G. [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – V. 24. – № 5. – P. 905-909.
10. Srijiwangsa P., Na-Bangchang K. Roles of NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) on cancer progression and chemoresistance // *J Clin Exp Oncol*. – 2017. – V. 4. – P. 2. doi: 10.4172/2324-9110.1000192

УДК 616.12-008.46:616-08-035

© Т.А. Глебова, П.Ю. Галин, 2020

Т.А. Глебова¹, П.Ю. Галин²

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СРЕДНЕЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

¹ГАОУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова», г. Оренбург

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

Цель. Определить эффективность эналаприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса с позиций влияния на клинику, параметры центральной гемодинамики и уровень натрийуретического пептида.

Материал и методы. В наше исследование включены 47 пациентов, которым проводилось комплексное клиническое обследование и стандартное эхокардиографическое исследование.

Результаты. За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния. У большинства пациентов применение эналаприла способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, увеличению фракции выброса, уменьшению натрийуретического пептида.

Заключение. Использование эналаприла у основной массы пациентов приводит к улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, средняя фракция выброса левого желудочка, эналаприл.

T.A. Glebova, P.Yu. Galin

INFLUENCE OF ENALAPRIL ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH MID RANGE EJECTION FRACTION

Aim. To establish the effectiveness of enalapril in patients with chronic heart failure with mid range ejection fraction from the standpoint of influencing the clinical picture, the parameters of central hemodynamics and the level of the natriuretic peptide.

Materials and methods. The study included 47 patients with chronic heart failure with mid range ejection fraction. All patients underwent a comprehensive clinical examination, as well as a standard echocardiographic study.

Results. During the observation period, against the background of the therapy, a significant improvement in clinical and functional state was revealed, and in most patients the use of enalapril improves the parameters of central hemodynamics, increases the ejection fraction, and decreases of natriuretic peptide.

Conclusion. The use of enalapril in most patients with chronic heart failure of ischemic etiology with mid range ejection fraction helps to improve the clinical condition and central hemodynamic parameters during the year of observation.

Key words: chronic heart failure, mid range ejection fraction, enalapril.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой кардиологии и общественного здравоохранения [3].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) использовался принципиально новый термин «сердечная недостаточность с промежуточной или средней фракцией выброса левого желудочка», согласно которого фракция выброса находится в диапазоне 40-49%. Выделение этой группы пациентов указывает на необходимость проведения новых исследований для получения данных по патофизиологии, характеристике и методам терапии этих пациентов, так как на настоящее время не существует научно обоснованных методов лечения [2,12,15]. Согласно рекомендациям ESC не исключается эффективность ингибиторов АПФ у данной категории больных.

Цель исследования – установить эффективность применения эналаприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса (ХСН-срФВ) при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Под нашим наблюдением было 47 (40-49%) пациентов с ХСН-срФВ, которые не принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ) до включения в исследование. Диагноз СН-срФВ устанавливался в соответствии с последними рекомендациями ESC, включая определение предсердного натрийуретического пептида. Из 47 пациентов мужчины составили 66% (31 человек), 34% (16 человек) – женщины. Средний возраст пациентов составил $65,4 \pm 9,7$ года. Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз был у 44 (9,4%) больных. Наиболее часто встречающимися сопутствующими патологиями были артериальная гипертензия (42 человека – 96%) и сахарный диабет (12 пациентов – 25%). Функциональный

класс (ФК) ХСН оценивали в соответствии с критериями NYHA [12]. До лечения у 4 (9%) человек был III ФК ХСН, у 43 (91%) – II ФК ХСН. Для объективизации функционального класса ХСН использовался тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Параметры центральной гемодинамики изучались методами эхокардиографии и доплерографии на аппарате фирмы SonoScape S8 (Корея). При эхокардиографии оценивались структурно-функциональные показатели миокарда. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

Всем больным для лечения стабильной ИБС, включая статины, β -блокаторы, антиромбоцитарные препараты, были назначены иАПФ эналаприл (Энап, KRKA) в титруемых дозировках до максимально переносимой или максимальной суточной (средняя доза по группе составила $10,0 \pm 5,0$ мг), а также диуретики при развитии признаков застоя. Длительность наблюдения составила 1 год.

Статистический анализ параметров пациентов проведён с помощью программы Statistica 10.0. Для представления количественных данных изначально проводился анализ соответствия их закону нормального распределения при помощи графической визуализации с расчётом критерия Шапиро–Уилко. В подавляющем большинстве случаев распределение было отличным от нормального. Ввиду этого характеристика центральной тенденции параметров проведена при помощи медианы, а вариабельность – квартилей. Результаты представлены в формате «Me (Q25-Q75)». Определение статистической значимости различий между переменными до и после лечения проведено при помощи расчёта критерия Вилкоксона.

Критерии включения в исследование – пациенты с показателями СН-срФВ (см. выше), ишемическая этиология СН, подписавшие согласие на исследование.

Критериями исключения из исследования явились: непереносимость иАПФ или

противопоказания к их применению, пациенты с нарушениями ритма и проводимости, активный онкологический процесс и другие заболевания и патологические состояния (психические, инфекционные и др.), влияющие на лабораторные и инструментальные признаки СН, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Результаты исследования

За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния у большинства пациентов. Улучшение ФК ХСН отмечалось уже через 3 месяца. К концу исследования положительная динамика сохранялась (табл. 1). На фоне лечения спустя год наблюдения I ФК достигли 30 пациентов, II ФК-15 и III ФК-2 пациента.

Таблица 1
Динамика функционального класса пациентов с ХСН-срФВ

Функциональный класс СН (по NYHA)	До лечения количество пациентов (%)	После лечения количество пациентов (%)	P
I	0	30 (64%)	<0,001
II	43 (91%)	15 (33%)	<0,001
III	4 (9%)	2 (4%)	<0,001
IV	0	0	0

При анализе динамики функционального класса в зависимости от исходного уровня установлено, что из 43 пациентов со II функциональным классом до лечения через год наблюдения у 30 клиника нивелировала до I ФК, у 13 функциональный класс остался прежним, но при этом увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы с 415 ± 15 м до 434 ± 20 м ($p < 0,001$). Из 4 пациентов с исходным III ФК двое перешли во II ФК, а двое, перенесших инфаркт миокарда с развитием аневризмы левого желудочка, остались в III, ФК.

Изменение параметров центральной гемодинамики у этой категории больных в течение года наблюдения представлено в табл. 2, из которой видно, что лечение эналаприлом способствовало уменьшению конечно-диастолического размера, конечно-систолического размера и объема, уменьшению размеров предсердий и массы миокарда левого желудочка. Также в среднем по группе достоверно увеличилась фракция выброса левого желудочка, при этом из 47 пациентов у 40 (85%) ФВ стала нормальной ($\geq 50\%$), а у 7 (15%) – возросла, но не достигла нормы. Пациенты, у которых ФВ осталась в средних значениях, перенесли распространенный передний инфаркт миокарда с исходом в аневризму ЛЖ.

Таблица 2

Динамика параметров центральной гемодинамики пациентов с ХСН-срФВ

Показатели	До лечения			После лечения			P
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
КДР, мм	59,0	53,0	63,0	54,0	51,0	58,0	< 0,001
КСР, мм	44,0	38,0	48,0	37,0	32,0	40,0	< 0,001
КДО, мл	137,0	130,0	140,0	135,0	133,0	139,0	0,143
КСО, мл	72,0	69,0	77,0	60,0	57,0	67,0	< 0,001
ФВ, %	47,0	44,0	48,0	55,0	51,0	59,0	< 0,001
ЛП, мм	41,0	39,0	44,0	40,0	37,0	40,0	< 0,001
ПП, мм	46,0	37,0	51,0	43,0	36,0	48,0	< 0,001
объем ЛП, мл	55,0	48,0	60,0	54,0	46,0	58,0	0,026
МЖП, мм	12,0	12,0	14,0	11,0	10,0	12,0	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	151,0	122,0	167,0	117,0	103,0	129,0	< 0,001
ЗСЛЖ, мм	11,0	10,0	12,0	10,0	10,0	11,0	< 0,001
ОТС	0,40	0,36	0,43	0,39	0,37	0,43	0,398

Также установлено влияние лечения на признаки диастолической дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографии, которая встречалась у всех пациентов в нашем исследовании. Так, до лечения диастолическая дисфункция (ДД) 1-го типа была у 37 (79%) пациентов, 2-го типа – у 9 (19%), 3-го типа – у 1 (2%). После лечения у 1 (2%) пациента диастолическая функция не нарушена, у 37 (79%) – ДД 1-го типа, у 8 (17%) – ДД 2-го типа, у 1 (2%) – ДД 3-го типа.

Улучшение клинического состояния пациентов и параметров центральной гемодинамики сопровождалось снижением уровня предсердного натрийуретического пептида (НУП), который до лечения в среднем состав-

лял 498 пкг/мл (410:615), после лечения – 296 пкг/мл (210:356). Также установлено, что чем ниже фракция выброса и больше ЛП, тем выше уровень НУП.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время эналаприл широко изучен при ХСН с низкой фракцией выброса, он доказал свою эффективность с позиций влияния на прогноз и качество жизни [4,5,6], а при СН со средней ФВ эффективность этой группы препаратов не изучена, чему и посвящено наше исследование.

За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния у боль-

шинства пациентов в виде улучшения ФК ХСН, которое отмечалось уже через 3 месяца и сохранялось к концу исследования. Аналогичные данные получены и по больным со сниженной фракцией выброса [14,16]. Одной из первых работ, показавших эффективность эналаприла при ХСН, стало исследование, проведенное D.N.Sharpe и соавт. [13], при котором наблюдалось достоверное улучшение состояния по шкале NYHA. Также доказано, что ингибиторы АПФ повышают сердечный выброс и ударный объем, аналогичные данные получены у пациентов с низкой ФВ [8].

Отмечается положительное воздействие эналаприла на процессы ремоделирования левого желудочка: уменьшение конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также увеличение фракции выброса. Через год после лечения эналаприлом отмечается уменьшение переднезаднего размера левого предсердия, что свидетельствует об уменьшении нагрузки на левое предсердие. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [7]. По данным мета-анализа [9] иАПФ на 10% снижают ИММЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией.

В проведенном нами исследовании медикаментозное лечение эналаприлом привело к снижению ИММЛЖ на 34 г/м^2 . По данным литературы диастолическая дисфункция

встречается у подавляющего числа пациентов с ФВ 40-49% [1]. По нашим данным у всех пациентов была диастолическая дисфункция.

Исследование, выполненное E.Morita и его коллегами, а также похожее исследование, выполненное Lubien, показали достоверное повышение уровня НУП у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также зависимость НУП от гипертрофии ЛЖ, размеров левого предсердия и ФВ ЛЖ [11,10]. На фоне лечения спустя год уровень НУП уменьшился. При этом отмечена корреляция – чем ниже фракция выброса и больше ЛП, тем выше уровень НУП.

По данным настоящего исследования видно, что применение эналаприла у пациентов с сердечной недостаточностью со средней ФВ способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, увеличению и нормализации фракции выброса, уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности. Аналогичных исследований ранее не было проведено.

Выводы

Таким образом, использование эналаприла у пациентов с ХСН ишемической этиологии со средней фракцией выброса приводит к улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Сведения об авторах статьи:

Глебова Татьяна Алексеевна – кардиолог взрослой поликлиники №1 ГАУЗ ГКБ имени Н.И. Пирогова. Адрес: 460048, г. Оренбург, проспект Победы, 140 В. E-mail: gnf22053@yandex.ru.

Галин Павел Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6 E-mail: pgalin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т.11, №1. – С.69-76.
2. Агеев, Ф.Т. Что нового в современной классификации сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, З.В. Дресва // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 67-71.
3. Гарганеева, А.А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты / А.А. Гарганеева, В.А. Бауэр, К.Н. Брокель // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, №3. – С. 8-12.
4. Жиров, И.В. Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность: старый друг лучше новых двух? / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – №11. – С. 6-10.
5. Кириченко, А.А. Место эналаприла при лечении хронической сердечной недостаточности / А.А. Кириченко // Трудный пациент. – 2006. – №3. – Т. 4. – С.34-36.
6. Стуров, Н.В. Применение эналаприла при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база / Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – №5. – С.13-16.
7. Татарченко, И.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности эналаприла и телмисартана в лечении / И.П. Татарченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №1 (81). – С.47-53.
8. Шевченко, О.П. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5 (73). – С.76-83.
9. Klingbel, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A.U. Klingbel [et al.] // Am J Med. – 2003 Jul. – 115 (1): 41-6.
10. Lubien, E. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction / E.Lubien, A.DeMaria, K.Krishnaswamy // Circ. – 2002. – V.105. – P.595-601.
11. Lukowicz, T. BNP as a marker of diastolic dysfunction in general population: Importance of left ventricular hypertrophy / T.Lukowicz [et.al.] // Eur.J.Heart Fail. – 2005. – V.7. – P.525-531.
12. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P.Ponikowski [et al.] // Eur. Heart J. - 2016; 37 (27): 2129-200.
13. Sharpe, D.N. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study / D.N.Sharpe [et.al.] // Circulation. – 1984; 70: 271-8.

14. Swedberg, K. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / K. Swedberg, J. Kjekshus // *N Engl J Med* 1987;316:1429—1435.
15. Tsuji, K. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF / K.Tsuji [et.al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017;19(10):1258-69.
16. Yusuf, S. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / S.Yusuf [et.al.] // *N Engl J Med* 1991;325:293–302.

REFERENCES

1. Ageev, F.T. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost': 10 let znakomstva / F.T. Ageev. – Moskva: Serdechnaya nedostatochnost', 2010; 11(1):69-76. (In Russ).
2. Ageev, F.T. Chto novogo v sovremennoi klassifikatsii serdechnoi nedostatochnosti? Serdechnaya nedostatochnost' s promezhutochnoi fraktsiei vybroza / F.T. Ageev, A.G.Ovchinnikov, Z.V.Dreeva. – Moskva: Serdechnaya Nedostatochnost', 2017; 18(1):67-71. (In Russ).
3. Garganeeva, A.A. Pandemiya XXI veka: khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' – bremya sovremennogo obshchestva. Ehpide-miologicheskie aspekty. / A.A.Garganeeva, V.A.Baehr, K.N.Brokel'. - Sibirskii meditsinskii zhurnal, 2014. - Tom 29.- №3. - S. 8-12. (In Russ).
4. Zhiron, I.V. Ehnalaprili i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': staryi drug luchshe novykh dvukh? / I.V. Zhiron., S.N. Tereshchenko // *Trudnyi patsient*. – 2011.– Tom 9, №11.– S. 6-10. (In Russ).
5. Kirichenko, A.A. Mesto ehnalaprila pri lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti / A.A. Kirichenko. - *Trudnyi patsient*, 2006. - №3. - Tom 4. – S.34-36. (In Russ).
6. Sturov, N.V. Primenenie ehnalaprila pri arterial'noi gipertenzii i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: patofiziologicheskoe obos-novanie i dokazatel'naya baza / N.V. Sturov // *Trudnyi patsient*. – 2011. – Tom 9, №5. – s.13-16. (In Russ).
7. Tatarchenko, I.P. Diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka pri ishemicheskoi bolezni serdtsa: otsenka ehffektivnosti ehnalap-rila i telmisartana v lechenii/ I.P. Tatarchenko [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. – 2010. - №1 (81). (In Russ).
8. Shevchenko, O.P. Inhibitory APF u bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'yu / O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko // *Rossiiskii kardio-logicheskii zhurnal*. – 2008. - № 5 (73). (In Russ).
9. Klingbel, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hepertension / AU Klingbel [et al.] // *Am J Med*. – 2003 Jul. – 115 (1): 41-6.
10. Lubien, E. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction / E.Lubien, A.DeMaria, K.Krishnaswamy // *Circ*. – 2002. – V.105. – P.595-601.
11. Lukowucz, T. BNP as a marker of diastolic disfunction in general population: Importance of left ventricular hypertrophy / T.Lukowucz [et.al.] // *Eur.J.Heart Fail*. – 2005. – V.7. – P.525-531.
12. Ponikowski, R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardioligy (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P.Ponikowski [et al] // *Eur. Heart J*. - 2016; 37 (27): 2129-200.
13. Sharpe, D.N. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind stydy / D.N.Sharpe [et.al.] // *Circulation*. – 1984; 70: 271-8.
14. Swedberg, K. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / K. Swedberg, J. Kjekshus // *N Engl J Med* 1987;316:1429—1435.
15. Tsuji, K. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF / K.Tsuji [et.al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017;19(10):1258-69.
16. Yusuf, S. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / S.Yusuf [et.al.] // *N Engl J Med* 1991;325:293–302.