

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (АП) – ЛОЗАРТАНОМ И ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ) – ЭНАЛАПРИЛОМ НА ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т., Александров А.А., Речнова Н.П.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета РГМУ, Государственный научно-исследовательский институт профилактической медицины, ГКБ № 13

Введение в клиническую практику понятия ремоделирования левого желудочка у больных после инфаркта миокарда имело важное значение в представлении о механизмах развития сердечной недостаточности и в разработке нового подхода метода лечения.

По данным многоцентровых исследований ингибиторы АПФ улучшают отдаленный прогноз больных с инфарктом миокарда [17, 23]. По современным представлениям, основой благоприятного действия ингибиторов АПФ является предупреждение и замедление процесса ремоделирования миокарда, как за счет способности блокировать чрезмерную активацию РАС, так и за счет влияния на калликреин-кининовую систему [1].

Внедрение в клиническую практику антагонистов рецепторов ангиотензина II, обладающих сходными с ингибиторами АПФ механизмами действия, предполагает возможность их применения у больных с инфарктом миокарда. Но отсутствие влияния на метаболизм брадикинина, с которым связывают многие положительные эффекты ингибиторов АПФ, и, в частности, органопротекторное, ставило под сомнение их прогностическую значимость. Хотя предполагается, что, возможно через дополнительную стимуляцию АТ2-рецепторов, при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II происходит активация репаративных процессов и угнетение патологического ремоделирования миокарда [5, 20].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительного влияния антагониста рецепторов ангиотензина II – лозартана и ингибитора АПФ – эналаприла на постинфарктное ремоделирование левого желудочка.

В представленной работе проведено обследование 94 больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, поступивших в отделение кардиореанимации и кардиологическое отделение 13 ГКБ г. Москвы. Диагноз крупноочагового инфаркта миокарда устанавливался на основании критериев, рекомендованных ВОЗ, включающих характерные клинические (наличие интенсивных, длительных коронарных болей), лабораторные (лейкоцитоз, повышение СОЭ, уровень кардиоспецифических ферментов) и инструментальные (типичные изменения ЭКГ с соответствующей динамикой и данные ЭхоКГ). Критериями исключения были: повторный инфаркт миокарда, не-Q инфаркт, сопутствующие злокачественные новообразования, системные заболевания легких, заболевания почек. Отказ пациента принять участие в исследовании, либо невозможность проведения ЭхоКГ-исследования из-за конституциональных особенностей,

прекращение приема препаратов также были критериями исключения из исследования.

Проведенный скрининг позволил отобрать 54 больных, отвечающих критериям включения. Всем пациентам назначались нитраты пролонгированного действия, аспирин и β-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний. Методом пакета больные были разделены на 2 группы. Обе группы были достоверно сопоставимы между собой по основным клиническим характеристикам. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

1 группа состояла из 26 пациентов и получала, в дополнение к традиционной терапии инфаркта миокарда, антагонист рецепторов АП – Лозартан (“Козаар” фирмы MSD) на 2-5 сутки инфаркта миокарда, после стабилизации гемодинамики. С целью определения оптимальной для каждого больного дозы лозартана проводилось титрование дозы препарата по следующей методике. После стабилизации гемодинамики назначали 12,5 мг 1 раз в сутки (доза 1 уровня) в течение 7 дней. Таким образом, титровали дозы 25 мг 1 раз в сутки (доза 2 уровня) и 50 мг 1 раз в сутки (доза 3 уровня), соответственно, с интервалом в 7 дней, учитывая переносимость препарата.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Лозартан (n=26)	Эналаприл (n=28)
Возраст, %:		
до 50 лет	31%	25%
старше 50 лет	18%	21%
Пол мужчины/ женщины	23/3	24/4
Наличие артериальной гипертонии	62%	66%
Локализация ИМ:		
передний ИМ	73%	68%
задний ИМ	27%	32%
Инфаркт:		
впервые	88%	89%
повторный	12%	11%

2 группа состояла из 28 пациентов и получала, в дополнение к традиционной терапии инфаркта миокарда, эналаприл (Эднит фирмы “Гедеон Рихтер”) в начальной дозе 2,5 мг в сутки на 2-5 сутки инфаркта миокарда после стабилизации гемодинамики с последующим увеличением дозы до 5-10 мг в сутки при хорошей переносимости препарата.

Методы исследования

ЭхоКГ производилась всем больным на 14-е сутки и через 6 месяцев острого инфаркта миокарда с целью оценки отдаленных результатов.

ЭхоКГ и доплерэхокардиографическое исследование проводились на аппарате “LOGIQ TM – 400” (США), датчик 3,25 мГц по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [19]. Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка; конечный систолический размер (КСР) левого желудочка; ФВ ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка; конечный систолический объем (КСО) левого желудочка;

Масса миокарда (ММ) левого желудочка вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов [19].
 $ММЛЖ + 1,04 [ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР] \cdot КДР - 13,6 г.$

При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ММ ЛЖ. Они рассчитывались по следующим формулам:

$КДОИ = КДО / ППТ$; $КСОИ = КСО / ППТ$; $ИММ = ММ / ППТ$.
 ППТ определялось по номограмме De Bois.

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ рассчитывались индекс сферичности (ИС ЛЖ), миокардиальный стресс левого желудочка, индекс относительной толщины стенки левого желудочка как показатели, в наибольшей степени отражающие процесс ремоделирования сердца.

ИС ЛЖ в настоящем исследовании рассчитывался по методу G. Mitchel и соавт. [14]. По формуле $(ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДРЛЖ$ рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ $(2H/D)$ [1]. За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более. Показатель миокардиального стресса левого желудочка (МС ЛЖ) определялся как производное систолического давления и геометрического фактора, включающего поперечный диаметр и толщину стенки левого желудочка, по формуле:

$МС ЛЖ = АД_{сис.} \times КСР ЛЖ / 4 \times ТЗС ЛЖ_{сис.} \cdot (1 + ТЗС ЛЖ_{сис.} / КСР ЛЖ)_{дин.см.}$ [25].

Одним из наиболее перспективных неинвазивных методов изучения диастолической функции сердца в настоящее время является доплерэхокардиография. Для характеристики диастолической функции оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик Е, см/с), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик А, см/с), их отношение (Е/А). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения Е/А менее 1,0.

Результаты и обсуждение

При анализе клинических исходов у больных острым инфарктом миокарда, получавших лозартан, ХСН развилась к концу госпитального периода - у 46% (12) больных. Средний функциональный класс по NYHA составил $0,85 \pm 0,18$. В тот же период в группе, получавшей эналаприл, ХСН развилась у 57% (16) больных. Средний функциональный класс по NYHA составил $1,00 \pm 0,18$.

Через 6 месяцев наблюдения ХСН развилась у 68% (17) больных в группе, получавшей лозартан. Средний функциональный класс составил $1,44 \pm 0,19$. А в группе, получавшей эналаприл, ХСН развилась у 73% (19) больных. Средний функциональный класс СН составил $1,46 \pm 0,29$. Достоверных различий между группами через 6 месяцев по развитию СН не выявлено.

Течение госпитального периода инфаркта миокарда, осложнилось рецидивом: у 4% (1) больных, получавших лозартан, и у 11% (3) получавших эналаприл. Кардиогенный шок развился в группе больных, получавших лозартан - у 4%, а в группе эналаприла - у 7%. При анализе развития повторных ИМ в группе, получавшей лозартан, ИМ был у 16% (4), а в группе, получавшей эналаприл - у 11,5% (3). Летальность через 6 месяцев в группе, получавшей лозартан, составила 4% (1), в группе, получавшей эналаприл - 7% (3).

Всего за 6 месяцев наблюдения в группе больных, получавших лозартан, было зарегистрировано 6 госпитализаций, а в группе, получавшей эналаприл - 5 госпитализаций. При анализе полугодовых исходов достоверных различий между группами не выявлено.

Наши результаты не отличаются от данных немногочисленных исследований, посвященных сопоставлению клинической эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, которые свидетельствуют об отсутствии каких-либо значимых различий между препаратами [6, 18].

Сходные клинические данные в исследуемых группах могут быть связаны со способностью влияния препаратов на определяющий фактор исходов - ремоделирование миокарда.

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных исследуемых групп показана в табл. 2.

При изучении систолической функции ЛЖ в исследуемых группах нами выявлено: достоверное ($p < 0,05$) увеличение ФВ через 6 месяцев ИМ. В группе, получавшей лозартан, ФВ ЛЖ увеличилась на 12,3%, тогда как в группе, получавшей эналаприл - на 12,6%. Достоверных различий между группами по этому показателю не выявлено. Полученные нами данные по увеличению ФВ ЛЖ через 6 месяцев указывают на улучшение сократительной способности миокарда под влиянием терапии лозартаном и эналаприлом.

При анализе динамики ТМЖП ЛЖ и ТЗС ЛЖ в исследуемых группах достоверных изменений через 6 месяцев ИМ не выявлено. Данные о корригирующем влиянии терапии ингибиторами АПФ на толщину стенок приводятся в работах, в которых сообщается об успешном применении этих препаратов на ранних стадиях инфаркта миокарда с целью предотвращения истончения пораженных и

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных исследуемых групп

	1 группа, лозартан			2 группа, эналаприл		
	14 сут.	6 мес.	p	14 сут.	6 мес.	p
ТМЖП, см	1,09±0,05	1,02±0,04	>0,05	1,10±0,05	1,08±0,03	>0,05
ТЗС, см	1,01±0,03	0,94±0,03	>0,05	0,96±0,03	0,93±0,03	>0,05
ФВ, %	51,3±1,1	57,6±0,7	<0,01	52,2±0,9	59,1±1,4	<0,01
ИММ, г/кв.м	148,4±8,1	128,5±5,5	<0,05	149,0±8,0	129,5±5,4	<0,05
КДОИ, мл/кв.м	84,3±2,8	72,1 ±2,5	<0,01	83,3±4,3	80,9±3,6	>0,05
КСОИ, мл/кв.м	39,0±3,1	32,2±2,0	>0,05	35,1±2,2	36,3±1,4	>0,05
2H/D	0,37±0,06	0,36±0,01	>0,05	0,37±0,06	0,34±0,01	>0,05
ИС ЛЖ	0,720±0,02	0,70±0,01	>0,05	0,70±0,02	0,72±0,01	>0,05
Пик E, см/с	0,40±0,01	0,56±0,02	<0,01	0,41±0,01	0,51±0,02	<0,01
Пик A, см/с	0,52±0,01	0,56±0,01	<0,05	0,57±0,01	0,54±0,01	>0,05
E/A, см/с	0,80±0,04	1,02±0,03	<0,01	0,72±0,02	0,95±0,04	<0,01
МСЛЖ, дин/кв.см	168,57±0	145,4±8,2	>0,05	165,2±9,4	151,8±5,9	>0,05

утолщения интактных участков миокарда [9, 13]. В нашем исследовании лозартан и эналаприл не вызывали дальнейшего истончения стенок левого желудочка.

При изучении динамики объемов левого желудочка нами выявлено достоверное ($p<0,05$) уменьшение КДОИ и КСОИ в группе, получавшей лозартан. Так, КДОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшилось на 14,4%, а КСОИ - на 17,5%. В то же время, в группе, получавшей эналаприл, показатели КДОИ, КСОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно не изменялись. Таким образом, нами выявлено достоверное ($p<0,05$) различие между группами по показателям КДОИ, КСОИ ЛЖ. Известно, что ранние изменения объемов левого желудочка имеют важное прогностическое значение для пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Дилатация полости является ранним ответом желудочков на повреждающие воздействия и имеет целью сохранение нормального ударного объема за счет увеличения конечного диастолического объема расширенного желудочка. Относительно небольшое увеличение КСО и КДО ЛЖ после ИМ в 4-5 раз увеличивает риск смерти [11].

В многоцентровых исследованиях [8, 12, 24] получены противоречивые данные о влиянии ингибиторов АПФ на размеры объемов ЛЖ. Крупных исследований по влиянию антагонистов рецепторов АП на объемы левого желудочка нет. Но в небольших исследованиях показано положительное влияние лозартана на объемы ЛЖ у больных с ХСН [2, 3]. Полученные нами данные говорят о благоприятном влиянии лозартана на показатели объемов ЛЖ в сравнении с влиянием эналаприла на эти показатели, что может быть обусловлено более полной блокадой РАС.

Таким образом, мы выявили, что лозартан, как и эналаприл, уменьшали гипертрофию ЛЖ, оказывали корригирующее действие на толщину стенок левого желудочка,

в зависимости от их исходного состояния, улучшали сократительную функцию левого желудочка в исследуемых группах через 6 месяцев лечения. Изучение объемов левого желудочка через 6 месяцев показало достоверное снижение КДОИ в группе лозартана по сравнению с эналаприлом. Полученные данные могут быть связаны с нейтрализацией уровня нейrogормонов в остром периоде ИМ при применении иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II и связанной с этим улучшением систолической функции ЛЖ, так как известно, что у больных, имеющих повышенный уровень нейrogормонов в остром периоде ИМ, выше риск развития дилатации и снижения систолической функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения [22].

Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности может быть более точно стратифицирован с помощью индекса массы ЛЖ. При анализе динамики ИММ ЛЖ нами выявлено достоверное ($p<0,05$) уменьшение данного показателя в обеих исследуемых группах через 6 месяцев. ИММ ЛЖ в группе, получавшей лозартан, через 6 месяцев достоверно уменьшился на 13,4%. А в группе, получавшей эналаприл, ИММ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшился на 11,4%. Достоверных различий между группами по этому показателю через 6 месяцев не было.

При изучении показателей, наиболее точно характеризующих постинфарктное ремоделирование сердца в исследуемых группах, таких, как миокардиальный стресс левого желудочка (МС ЛЖ), индекс сферичности левого желудочка (ИС ЛЖ) и индекс относительной толщины стенок в соотношении к объему полости левого желудочка (2H/D) нами выявлено: достоверная положительная динамика на фоне терапии лозартаном была получена при анализе степени напряжения стенок ЛЖ. Миокардиальный стресс достоверно ($p<0,05$) снизился через 6 меся-

цев ИМ на 23%. В то время как в группе, получавшей эналаприл, миокардиальный стресс достоверно снизился через 6 месяцев ИМ на 13,39%. Но, тем не менее, достоверных различий по величине МС ЛЖ между группами через 6 месяцев не выявлено.

Вместе с тем, все большее число исследователей указывают на то, что длительное присутствие высокого миокардиального стресса в неинфарктированном миокарде способствует переходу от гипертрофии сердечной мышцы к ее дисфункции [16, 10, 15]: снижению сократимости миокарда, расстройствам расслабления и уменьшению диастолической растяжимости ЛЖ. Снижение МС ЛЖ в исследуемых группах через 6 месяцев лечения свидетельствует о замедлении процессов ремоделирования. Результаты нашего исследования согласуются с уже полученными данными в других исследованиях.

Индекс относительной толщины стенок в отношении к объему полости левого желудочка (2H/D) в группе больных, получавших лозартан, через 6 месяцев достоверно не изменился. В то же время, в группе, получавшей эналаприл, нами выявлено недостоверное ($p=0,07$) уменьшение данного показателя через 6 месяцев на 8,1%. Но достоверных различий по этому показателю через 6 месяцев между группами не выявлено. Наши данные совпадают с другими, где также указывалось на способность эналаприла оказывать корригирующее действие на соотношение толщины стенок ЛЖ и его объема у пациентов с различными исходными значениями. У пациентов с нормальным индексом относительной толщины стенок эналаприл способствовал удержанию массы миокарда и 2H/D в прежних значениях [4]. По-видимому, лозартан также оказывает корригирующее действие на соотношение толщины стенок и его объема.

При анализе динамики ИС ЛЖ в исследуемых группах нами не было выявлено достоверных изменений. Достоверных различий между группами через 6 месяцев также не выявлено.

Таким образом, в нашем исследовании на фоне лечения лозартаном и эналаприлом процесс ремоделирования носил адаптивный характер. Что проявлялось уменьшением объемов левого желудочка, сохранением гемодинамически более выгодной цилиндрической формы желудочка, поддержанием удовлетворительной способности ЛЖ и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Положительное влияние лозартана и эналаприла на ремоделирование миокарда связано со способностью воздействовать на тканевую РАС.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магниторезонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология 1996;4:15-23.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Лозартан в терапии хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 2:2000; стр.36-39.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В., Иосава И.К., Денисова О.С. Длительное применение лозартана в

В настоящие годы увеличивается информация о том, что важная роль в определении как клинического статуса, так и прогноза больных с ХСН принадлежит диастолической дисфункции. Одним из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда является нарушение его расслабления. Показатели, отражающие диастолическую функцию левого желудочка, такие, как максимальная скорость потока крови в фазу быстрого наполнения (пик Е, см/с), максимальная скорость потока в систолу предсердия (пик А, см/с), отношение Е/А в группе, получавшей лозартан, достоверно увеличились, в основном, за счет достоверного ($p<0,01$) увеличения показателя пика Е, на 40%. Отношение Е/А достоверно ($p<0,01$) увеличилось на 27,5%.

В то время как в группе, получавшей эналаприл, пик Е также достоверно ($p<0,01$) возрос на 24,4% через 6 месяцев, а отношение Е/А достоверно ($p<0,01$) увеличилось на 29,2%. При сравнении динамики отношения Е/А между группами у больных, получавших лозартан, этот показатель через 6 месяцев приблизился к норме и составил $1,02\pm 0,03$ см/с, в то время как в группе, получавшей эналаприл, он оставался ниже нормы и составил $0,93\pm 0,04$ см/с. Достоверное различие между группами было только по показателю пика Е, который возрос на больший процент в группе, получавшей лозартан (на 40% по сравнению с 24,4% в группе, получавшей эналаприл).

В нашем исследовании мы выявили благоприятное влияние терапии лозартаном и эналаприлом на систолическую, диастолическую функции и на процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка, что свидетельствует о долговременном эффекте при приеме ИАПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II, и, по-видимому, связано с предотвращением развития фиброза в миокарде за счет блокады как циркулирующей, так и локальной РАС.

Выводы

1. Антагонист рецепторов ангиотензина II – лозартан не уступает по своей клинической эффективности ингибитору АПФ – эналаприлу в развитии клинических исходов инфаркта миокарда в течение полугода.
2. При приеме лозартана происходит улучшение систолической, диастолической функции левого желудочка и процесса ремоделирования, который носит компенсаторный характер и достоверно не отличается от аналогичных данных по влиянию эналаприла на эти параметры.

лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 10; 1998; стр.11-16.

4. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология, 10; 1996; стр. 57-62.
5. Criscione L., de Gasparo M., Buhlmayer P. et al. Brit. J. Pharmacol. 1993.-Vol.110.P.761-771.

6. Dickstein K., Chang P. et al. Comparison of effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 438-445.
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 450-458.
8. Foy S.G., Crosier I.G., Turner J.G., Riachards A.M. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction. (the PRACTICAL Study). *Am. J. Cardiol.* 1994;73:1180-1186.
9. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C., Limacher M., Shindler D., Benedict C., Shelton B. For the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results for the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-2581.
10. Grossman W. Cardiac hypertrophy useful adaptation or pathologic process? *Am. J. Med.* 1980; 69: 576-584.
11. Hammermeister K.E., De Roulen T.A., Dodge H.T. 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* 1979; 59: 421-430.
12. Hochman J.S. Captopril before reperfusion in acute myocardial infarction: the CAPTIN experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21:371A.
13. Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.B. et al. Effects angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1992;80:431-438.
14. Mitchell G.F., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: progression toward heart failure. *Heart Failure* 1992; 8: 55-69.
15. Morgan J.P., Erny R.E., Allen P.D. et al. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81; 3: III-21-III-32.
16. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction experimental observation and clinical implications. *Circulation* 1990 81;1161-1172.
17. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. On behalf of the SAVE Investigators. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 669 – 677.
18. Pitt B., Segal R., Martinez P. et al. Randomized trial of Losartan versus Captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
19. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. The committee on M-mode standartization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
20. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M. et al. *J. Clin. Invest.* -1995.- Vol.95.-P.651-657.
21. Sweet C.J., Rucinska E.J. Losartan in heart failure: preclinical experiences and initial clinical outcomes. *Eur. Heart J.* 1994; Suppl D:139-144.
22. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K., Wall B. Neurohormonal effects of early treatment with enalapril after acute myocardial infarction and the impact on left ventricular remodeling. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 1110-1117.
23. The AIRE Study Investigators. Effect of ramipril mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – p.821-828.
24. Van Gilst W.H., Kingma J.H., Peels K.H. et al. Which patients benefit from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. Results of one year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;28:114-121.
25. Wagner S., Anfermann W., Buser P. Functional description of the left ventricular in patients with volume overload, pressure overload and myocardial disease using Cine-MRI. *Am. J. Cardiac Imaging* 1991; 5:87-97.

Поступила 10/07-2000

* * *