

# Внедрение тромболитической терапии в Украине: стандарты и реалии

**Смертность при остром коронарном синдроме (ОКС) и ишемическом инсульте (ИИ) в Украине остается одной из самых высоких в мире; причины сложившейся ситуации обсуждаются в течение нескольких лет и даже четко обозначены. Однако дискуссии пока что не помогли достичь главных целей – повышения уровня диагностики ОКС и ИИ, четкого функционирования системы своевременной доставки пациентов в клинические центры, обеспечения своевременной реперфузии и, в конечном итоге, – увеличения выживаемости больных. Актуальным вопросам диагностики и лечения ОКС и ИИ было посвящено пленарное заседание, состоявшееся в рамках Всеукраинского конгресса с международным участием «Экстренная медицинская помощь: организационно-методические вопросы и клинические аспекты. Опыт, проблемы и перспективы развития».**

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних заболеваний № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Василий Захарович Нетяженко во время выступления отметил, что ближайший и отдаленный прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами во многом зависит от своевременного оказания необходимой медицинской помощи на ранних этапах развития события. Наиболее значимая роль на этих стадиях отводится своевременному реперфузионному лечению. В ряде развитых стран внедрение фармакоинвазивной стратегии лечения ОКС позволило кардинально снизить смертность при ОКС – до 7-5%, тогда как в Украине этот показатель еще и сегодня составляет порядка 20%. За последние годы в нашей стране проделана большая работа по внедрению современных методов реперфузии миокарда в клиническую практику и устранены многие недостатки, препятствовавшие более широкому их применению: тщательно изучен опыт западных стран, на основе международных руководств разработаны собственные протоколы по диагностике и лечению ОКС, ведется активное обучение врачей методики проведения тромболитической терапии (ТЛТ), создаются региональные высокоспециализированные центры, оснащенные ангиографическими лабораториями. Однако в настоящее время мы далеки от того, чтобы констатировать существенное изменение ситуации. Одной из важнейших причин, сдерживающих широкое внедрение современных методов лечения ОКС, является врачебная инертность. Так, во многих специализированных центрах страны в 2012 году для лечения больных с ОКС не были в полной мере использованы расходные материалы для стентирования и тромболитические препараты, которыми учреждения были обеспечены за счет государственного и местных бюджетов. Безусловно, несвоевременное обращение пациентов и трудности их транспортировки в стационар играют не последнюю роль, однако нередки ситуации, когда даже при возможности осуществления ТЛТ в пределах терапевтического окна больные не получают жизненно спасающей терапии. Между тем, если проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при допустимой отсрочке 90-120 мин после первого контакта с врачом в условиях плохой транспортной доступности специализированных центров является трудновыполнимой задачей, то осуществление ТЛТ как на госпитальном, так и на догоспитальном этапе – вполне реальная. Учитывая хорошее обеспечение клинических центров тромболитиками, в том числе фибринспецифическими, которым в современных рекомендациях отдается предпочтение, медленные темпы внедрения этого эффективного метода реперфузии не могут не удивлять. Вызывает вопросы и крайне небольшое количество процедур ТЛТ на 100 тыс. населения в таких городах,

как Киев, Донецк, Тернополь, Житомир, Винница. Между тем опыт некоторых регионов показывает, что создание эффективной логистической системы с учетом местных особенностей позволяет ощутимо и в кратчайшие сроки изменить ситуацию. Примером удачной адаптации современных международных стандартов лечения ОКС к нашим реалиям может сегодня служить Хмельницкая область, где каждому четвертому пациенту с острым инфарктом миокарда (ИМ) проводят реперфузию миокарда в рамках терапевтического окна.

Отдельного рассмотрения заслуживает ситуация с оказанием неотложной помощи пациентам с ИИ, в частности – проведением ТЛТ. Ежегодно в Украине регистрируются около 100 тыс. инсультов, из них 2/3 составляют ишемические. Уровень смертности среди пациентов с ИИ достигает 28-30%, поэтому вопросы ведения таких больных не менее актуальны, чем вопросы лечения пациентов с ОКС.



Терапевтическое окно для осуществления процедуры ТЛТ при ИИ составляет 4,5 ч, что существенно сокращает количество пациентов, которые могут быть своевременно доставлены в стационар, особенно учитывая позднюю обращаемость таких больных. Однако ситуация и в этой области начинает улучшаться, хотя и недостаточно быстро. Так, с 2011 по 2012 г. в Украине при ИИ выполнено на 70 тромболитических

случаев больше по сравнению с периодом 2010-2011 гг. Серьезным препятствием являются опасения неврологов в отношении побочных эффектов ТЛТ при ИИ и отсутствие восприятия современных тромболитиков как эффективных и достаточно безопасных препаратов, при использовании которых риск побочных реакций часто гораздо ниже, чем вероятность тяжелых осложнений и смерти вследствие неполучения своевременной реперфузионной терапии. Сегодня врачи, вовлеченные в оказание медицинской помощи пациентам с ИИ, должны четко понимать, что каждого больного с таким диагнозом следует рассматривать как потенциального кандидата на проведение ТЛТ – именно такая позиция будет способствовать преодолению сомнений и более эффективному поиску путей реализации международных стандартов лечения в реальной практике. Что касается препаратов для проведения ТЛТ при ИИ, то на сегодня в Украине единственным средством для осуществления этой процедуры является альтеплаза (Актилизе).

Заведующий научным отделом внутренней медицины ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, доктор медицинских наук Александр Николаевич Кравченко, обратил внимание присутствующих на то, что в 50% случаев смерть пациентов с ОКС регистрируется в первые 2 часа после появления симптомов (Вершигора А.В., 2009), то есть в период от развития ишемии миокарда до некроза. Соответственно, оказание эффективной медицинской помощи в первые 2 часа в наибольшей степени влияет на дальнейший прогноз пациента, в частности, на такой важный показатель, как 30-дневная смертность. Ранняя ТЛТ препятствует необратимому повреждению и развитию дисфункции миокарда. Эффективность тромболитика у пациентов с ОКС в первые 2 часа выше, а в первые 3 часа сопоставима с таковой при ЧКВ и улучшает результаты этого вмешательства при осуществлении фармакоинвазивной стратегии.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) по диагностике и лечению ИМ с подъемом сегмента ST, как и в предыдущих, сделан акцент на фармакоинвазивной стратегии, подразумевающей как можно более быстрое открытие инфарктзависимой коронарной артерии любым доступным способом (тромболитизис или ЧКВ) и сочетание этих методов. При доступности обоих методов преимущество отдается первичной ЧКВ, однако, как показывает практический опыт многих стран, даже в условиях наиболее развитой и четко функционирующей системы здравоохранения не удается полностью решить проблему транспортировки пациентов в центры с ангиографическими лабораториями. Согласно данным украинского регистра острого ИМ, время от развития симптомов до вызова бригады скорой медицинской помощи составляет в среднем 9,8 ч, а в первый час от начала заболевания госпитализируются всего 4,6% пациентов (А.Н. Пархоменко, 2011). В связи с этим большое значение приобретает возможность осуществления скорейшей реперфузии миокарда на догоспитальном этапе при помощи ТЛТ.

В современных международных руководствах по лечению ОКС подчеркивается необходимость развития сети региональных центров, подготовки высококвалифицированного персонала, организации круглосуточной на протяжении 7 дней в неделю работы центров с возможностью выполнения ЧКВ. Именно к таким стандартам следует стремиться при организации системы оказания неотложной медицинской помощи пациентам с ОКС в Украине.

Кандидат медицинских наук Геннадий Давыдович Киржнер (кафедра общей практики – семейной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца) в докладе, посвященном эволюции развития ТЛТ при сердечно-сосудистых событиях, отметил, что с момента попыток использовать в качестве тромболитического средства в лечении острого ИМ фибринолизин и до настоящего дня проделан большой путь.

**tkc металізе®**  
тенектеплаза

**Металізе® – ранній тромболізіс – сучасна стратегія реперфузії**

- tkc **Одномоментний в/в болюс (5-10 сек)<sup>1</sup>**
- tkc **Дозування в залежності від маси тіла пацієнта<sup>1</sup>**
- tkc **Доказана ефективність<sup>2,3</sup>**
- tkc **Добре вивчений профіль безпеки<sup>3</sup>**

Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування; 2. ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Lancet 1999; 354: 715-22; 3. Saran RK, Sethi R, Nagori M. Tenecteplase - the best among the equals. Indian Heart J. 2009; 61:454-459.

Представництво компанії Берлінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ єнд Ко КГ: м. Київ, 01032, вул. Льва Толстого, 57, бізнес-центр «101 Tower» 17й поверх  
Рєєстраційне посвідчення: № UA/8168/01/01

Врачи-энтузиасты, которые уже в 60-х годах прошлого столетия пытались осуществить прорыв в области снижения смертности при остром ИМ, помнят, с какими трудностями и каким количеством побочных эффектов было сопряжено применение фибринолизина. Появление на отечественном рынке стрептокиназы несколько облегчило задачу, однако и этот препарат не соответствовал всем требованиям относительно эффективности и безопасности. Использование стрептокиназы ассоциируется с высоким риском геморагических осложнений (что связано с неспецифичностью активации плазминогена) и аллергических реакций. Стремительное развитие современных технологий обусловило необходимость создания новых тромболитиков, которые бы выгодно отличались от стрептокиназы более высокой эффективностью в восстановлении кровотока в инфарктзависимой артерии, более высокой безопасностью и удобством применения (время введения стрептокиназы – 60 мин). Разработка современных фибринспецифических тромболитических препаратов, таких как альтеплаза и тенектеплаза, открыла новую эру в развитии ТЛТ. Альтеплаза, которая стала эталоном ТЛТ, имела только один недостаток – необходимость достаточно длительной внутривенной инфузии, что обуславливало невозможность использования препарата на догоспитальном этапе. Этого недостатка лишена тенектеплаза – препарат, сопоставимый по эффективности с альтеплазой, но более безопасный в отношении риска развития крупных кровотечений и характеризующийся удобством применения (вводится путем однократного болюса в течение нескольких секунд). Тенектеплаза является на сегодня единственным препаратом в Украине, рекомендованным для введения пациентам с острым ИМ на догоспитальном этапе с целью максимального сокращения времени до реперфузии миокарда. Эти препараты доступны в нашей стране благодаря существованию масштабных программ по усовершенствованию неотложной помощи пациентам с ИМ и ИИ, финансируемых из государственного и местных бюджетов. И тем больнее осознавать, как немного осталось энтузиастов и истинных профессионалов своего дела среди специалистов бригад скорой медицинской помощи. Даже при наличии такого мощного и безопасного инструмента по увеличению выживаемости пациентов с ОКС и ИИ, как фибринспецифические тромболитики, врачи часто пытаются найти оправдания собственному бездействию, за которое пациенты расплачиваются здоровьем и даже жизнью.

Помимо врачебной инертности, существует еще множество других проблем, препятствующих продвижению нашей медицины по пути, по которому следуют развитые страны: низкая осведомленность пациентов в отношении симптоматики ОКС и ИИ, несовершенство системы диспетчерской службы, низкий уровень подготовки врачей в вопросах диагностики ОКС и ИИ, отсутствие единой информационной базы и т.д.

Таким образом, внедрение системного внутривенного тромболитика при ИИ с помощью альтеплазы и лечение острого ИМ на догоспитальном этапе с использованием тенектеплазы (Метализе) является сложным организационным вопросом, который требует усилий со стороны не только врачей, но и организаторов в области системы здравоохранения и государства.

В ходе заседания сотрудниками ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами был проведен показ-демонстрация использования препарата Метализе на догоспитальном этапе лечения ОКС с подъемом сегмента ST. Во время демонстрации слушатели были ознакомлены с особенностями применения Метализе и алгоритмом действия бригады скорой медицинской помощи при вызове к пациенту с подозрением на острый ИМ.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



## Новини

### Влияние левосимендана на клиническое течение острой декомпенсации сердечной недостаточности

**Характеристика пациентов, методы и организация исследования.** Выполнено два рандомизированных клинических испытания (РКИ). В первом из них (REVIVE I, n=100) разработали новую методологию оценки клинической эффективности левосимендана, во втором РКИ (REVIVE II, n=600) применили эту методологию на большой популяции больных. Пациенты в дополнение к стандартной терапии получали или плацебо (n=350), или левосимендан (n=350), который вводили внутривенно на протяжении 24 ч. Комбинированная первичная конечная точка (ПКТ) включала динамику ряда клинических параметров за 5 сут от момента рандомизации.

**Результаты.** По данным РКИ REVIVE II, в группе левосимендана (n=299) чаще, чем в группе плацебо (n=301), отмечали улучшение клинического статуса (58 vs 44 больных) и реже – его ухудшение (58 vs 82) (p=0,015). Эти отличия были статистически достоверны, несмотря на то что пациенты, получавшие плацебо, чаще нуждались в интенсификации терапии (79 vs 45). У больных, которым вводили левосимендан, улучшение самооценки общего состояния и снижение плазменного уровня натрийуретического пептида типа В сохранялись на протяжении 5 сут и ассоциировались с уменьшением длительности госпитализации (p=0,009). Аналогичные результаты были получены в РКИ REVIVE I. На фоне инфузии левосимендана чаще возникали артериальная гипотензия и сердечные аритмии. Кроме того, в основной группе по сравнению с группой плацебо оказался количественно выше риск смерти к 90 сут наблюдения (49/350 vs 40/350, p=0,29).

**Выводы.** У больных с острой декомпенсацией СН внутривенное введение левосимендана приводит к быстрому и продолжительному симптоматическому эффекту, однако сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Комментарий.** Помимо сугубо симптоматического эффекта, левосимендан уменьшает продолжительность эпизода декомпенсации СН, снижает объем лекарственной терапии и ограничивает пребывание больного в стационаре. Благотворное влияние препарата становится очевидным уже через 6 ч, сохраняясь в течение 5 сут, хотя средство вводили на протяжении всего 24 ч. Это объясняется существованием у левосимендана активного метаболита, период полувыведения которого длится 70-80 ч. Благотворное действие левосимендана, продемонстрированное в настоящей работе, опосредовано его фармакологическими свойствами. В частности, положительный инотропный эффект объясняется способностью препарата повышать чувствительность к кальцию сократительных элементов кардиомиоцитов, а вызываемая им прямая вазодилатация – блокадой АТФ-зависимых калиевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов. Оба механизма приводят к повышению сердечного выброса и снижению давления наполнения ЛЖ. Указанные эффекты левосимендана под влиянием БАБ не ослабевают, хотя для некоторых других положительных инотропов такое взаимодействие описано. Как и прочие артерио- и венодилататоры, левосимендан вызывает головную боль и артериальную гипотензию. Кроме того, повышая сократимость миокарда, препарат увеличивает ЧСС, а это приводит к возрастанию риска суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Согласно результатам экспериментальных исследований и данных нескольких РКИ (V. Moiseyev et al., 2002; F. Follath et al., 2002), левосимендан, эффекты которого сопоставляли с эффектами плацебо и других средств, обладающих позитивным инотропным действием, снижает риск смерти. Напротив, в настоящей работе абсолютное число летальных исходов в группе левосимендана оказалось количественно больше, чем в группе плацебо. Указанное отличие не достигало статистической достоверности, а следовательно, с учетом редкости регистрировавшихся в РКИ смертей, вполне могло быть случайным. Так, в метаанализе G. Landoni и соавт. (2012), охватившем данные 23 РКИ (в том числе REVIVE I и II), показано, что на фоне введения левосимендана отмечается значительное снижение общей смертности. Однако предложено и другое объяснение: левосимендан увеличивает риск летального исхода у пациентов с исходно низким уровнем АД. Действительно, в отличие от предыдущих РКИ,

в настоящее исследование включались больные, получавшие такие средства, как добутамин, нитроглицерин и несиритид, которые, обладая собственным положительным инотропным и/или вазодилатирующим действием, у ряда больных повышают риск смерти. Таким образом, между левосименданом и указанными препаратами нельзя исключить существования синергизма, который в итоге способен привести к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с исходно низким уровнем АД.

Packer M., Colucci W., Fisher L. et al.  
JACC: Heart Fail., 2013, v. 1, p. 103-111

### Влияние спиронолактона на диастолическую функцию левого желудочка и способность к физической нагрузке при СН с сохраненной фракцией выброса

**Характеристика пациентов, методы и организация исследования.** В РКИ Aldo-DHF вошли 422 амбулаторных пациента в возрасте 67±8 лет, 48% из которых были мужчинами. Больных включали при наличии у них II-III функционального класса (ФК) СН и ФВ ЛЖ ≥50%. Всех пациентов рандомизированно распределяли на группы спиронолактона, принимаемого в дозе 25 мг/сут (n=213), и плацебо (n=209). Длительность наблюдения составляла 12 мес. В качестве ПКТ выступала динамика диастолической функции (E/e'), оцениваемой эхокардиографически, и максимальной способности к физической нагрузке, определяемой при нагрузочном кардиопульмональном тестировании (пиковое VO<sub>2</sub>).

**Результаты.** Показатель E/e' в группе спиронолактона снизился с 12,7±3,6 до 12,1±3,7, тогда как в группе плацебо он возрос с 12,8±4,4 до 13,6±4,3 (корректированная средняя разница -1,5; 95% доверительный интервал (ДИ) от -2,0 до -0,9; p<0,001). Межгрупповые отличия динамики пикового VO<sub>2</sub> отсутствовали (спиронолактон – 16,3±3,6 до лечения, 16,8±4,6 мл/мин/кг после терапии; плацебо – 16,4±3,5 до лечения, 16,9±4,4 мл/мин/кг после терапии; корректированная средняя разница +0,1 мл/мин/кг; 95% ДИ от -0,6 до +0,8; p=0,81). Спиронолактон вызывал обратное развитие ремоделирования миокарда, в частности уменьшал индекс массы ЛЖ (разница -6 г/м<sup>2</sup>; 95% ДИ от -10 до -1 г/м<sup>2</sup>; p=0,009), и улучшал нейрогуморальный профиль (среднее геометрическое отношение для плазменной концентрации N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99, p=0,03), а также несколько уменьшал расстояние, проходимое в тесте с 6-минутной ходьбой (-15 м; 95% ДИ от -27 до -2 м; p=0,03). Препарат не изменял качество жизни и выраженность клинической симптоматики. Спиронолактон способствовал небольшому приросту калиемии (+0,2 ммоль/л; 95% ДИ 0,1-0,3; p<0,001) и снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (-5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 95% ДИ от -8 до -3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; p<0,001), однако на частоту госпитализаций это не влияло.

**Выводы.** У больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ длительный прием спиронолактона улучшает диастолическую функцию ЛЖ и корректирует его ремоделирование, не влияя на выраженность симптоматики, максимальную способность к физической нагрузке и качество жизни.

**Комментарий.** В настоящем исследовании было показано, что при СН с сохраненной ФВ ЛЖ спиронолактон вызывает обратное развитие ремоделирования миокарда. Аналогичным эффектом препарат обладает и у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, при которой спиронолактон, снижая общую смертность и частоту госпитализаций, обусловленных декомпенсацией СН, также не оказывает влияния на пиковое VO<sub>2</sub> и качество жизни. По результатам метаанализа D. Phelan и соавт. (2012), включавшего данные о 1575 больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ, АМР уменьшают ФК СН всего на 0,13 – величину, которая в представленном исследовании не достигала порога статистической значимости. Ответ на вопрос, способны ли АМР улучшать прогноз и у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, призвано получить международное исследование в предыдущих исследованиях, оценивавших эффективность различных фармакологических средств у пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ, корректировать диастолическую дисфункцию не удавалось. Ни АРА,

ни БАБ не обладали положительным влиянием на функциональный статус таких больных и не улучшали их прогноза. Следовательно, спиронолактон – первый препарат с доказанной способностью корректировать диастолическую функцию ЛЖ при отсутствии снижения его ФВ. В то же время обнаружить уменьшение левого предсердия, как это было продемонстрировано в РКИ PARAMOUNT (2012), не удалось, что, возможно, было связано с исходно небольшими размерами данной камеры сердца, а также низкой распространенностью ФП. Альтернативным объяснением служит тот факт, что для реализации структурно-функциональных эффектов спиронолактона на уровне предсердий требуется более длительное время. Отчасти данные эффекты можно объяснить существенным снижением АД, наступившим благодаря препарату. Тем не менее после введения поправки на исходный и последующие уровни АД влияние спиронолактона на диастолическую функцию (E/e' -1,1; 95% ДИ от -1,6 до -0,5; p<0,001) и массу миокарда (-4,8 г/м<sup>2</sup>; 95% ДИ от -9,4 до -0,3 г/м<sup>2</sup>; p=0,04) ЛЖ оставалось статистически достоверным, свидетельствуя о независимости обратного развития ремоделирования миокарда от гипотензивного действия этого средства. Интересно, что благодаря спиронолактону АД снизилось на 5 мм рт. ст. меньше, чем при приеме валсартана (РКИ VALIDD), который, однако, не повлиял на показатель E/e', нейроэндокринную активацию и массу миокарда. Эналаприл и небиволол также снижают у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ уровень АД, не корректируя диастолическую дисфункцию и ремоделирование сердечной мышцы. Благотворные структурно-функциональные эффекты спиронолактона не сопровождались положительной клинической динамикой. В то же время в настоящем РКИ частота сердечно-сосудистых событий была низкой. Это указывает на то, что больные страдали начальной стадией СН. Следовательно, для выявления клинического эффекта препарата требовалось время, превышающее длительность наблюдения. Отдельного обсуждения требует вызванное спиронолактоном уменьшение на ~3% максимальной способности к физической нагрузке. Объяснением могут служить умеренное снижение функции почек, падение концентрации гемоглобина, методические погрешности либо элемент случайности. Учитывая, что спиронолактон не влиял на VO<sub>2</sub> и слегка снижал дистанцию, проходящую в тесте с 6-минутной ходьбой, нужно принять во внимание способность данного средства редуцировать давление наполнения ЛЖ. Наконец, нельзя забывать и о том, что спиронолактону свойственно антиандрогенное действие, а значит, отрицательное и не зависящее от гемодинамических эффектов влияние на функцию скелетной мускулатуры. Впрочем, об этом можно говорить лишь крайне предположительно, поскольку клиническое действие более специфичных АМР (эплеренона и канренона) у пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ пока не изучено. Согласно данным обзорных исследований, при СН с систолической дисфункцией ЛЖ назначение неадекватно высоких доз спиронолактона и недостаточный контроль факторов риска гиперкалиемии могут полностью нивелировать положительные эффекты препарата. В представленном РКИ спиронолактон повышал концентрацию сывороточного калия в среднем на 0,2 ммоль/л. При этом клинически значимая гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) наблюдалась редко, а выше 5,8 ммоль/л уровень калия не увеличивался ни у одного пациента. Случаев госпитализаций, связанных с гиперкалиемией, также не регистрировали. Очевидно, это связано с тщательным учетом противопоказаний к назначению спиронолактона, введением препарата в рекомендуемых дозах, периодическим контролем калиемии и функции почек. Главное ограничение РКИ Aldo-DHF сводилось к тому, что в исследование входили больные с компенсированной СН, симптоматика которой была умеренно выражена. Кроме того, исключались пациенты с инвалидирующими сопутствующими заболеваниями. Следовательно, полученные результаты нельзя экстраполировать ни на больных с тяжелой СН, ни на пациентов, имеющих тяжелую сопутствующую патологию.

Edelmann F., Wachter R., Schmidt A. et al.  
JAMA, 2013, v. 309, p. 781-791