

УДК 616.127-005.8

СИСТЕМА ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Г.А. Громыко
Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО
«МГУПП»
3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого
Минобороны России

Адрес для переписки:

Громыко Григорий Алексеевич, gromyko2010@list.ru

Ключевые слова:

внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, желудочковые аритмии, стратификация риска, инфаркт миокарда

Для цитирования:

Громыко Г.А. Система оценки риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, перенесших инфаркт миокарда. Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022; (2): 34–38.
DOI 10.46393/27821714_2022_2_34

Аннотация

В представленном исследовании разработана система стратификации риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, перенесших инфаркт миокарда. Система основана на данных поверхностной 12-канальной электрокардиограммы, эхокардиографии, коронарографии, ультразвукового исследования периферических сосудов. Предложенная система позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью с помощью баллов оценить степень риска и имеет перспективы клинического применения.

SCORE FOR RISK ASSESMENT OF LIFE-TREATING VENTRICULAR ARRHYTHMIA INCIDENCE IN PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR AND HISTORY OF MYOCARDIAL INFARCTION

G.A. Gromyko
Medical Institute of Continuing Education of the Moscow State University
of Food Production
Vishnevsky Central Military Clinical Hospital No. 3

For correspondence:

Grigorii A. Gromyko, gromyko2010@list.ru

Key words:

sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, ventricular arrhythmia, risk assessment, myocardial infarction

For citation:

Gromyko G.A. Score for risk assesment of life-treating ventricular arrhythmia incidence in patients with implantable cardioverter-defibrillator and history of myocardial infarction. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. 2022; (2): 34–38.
DOI 10.46393/27821714_2022_2_34

Annotation

In this issue score for risk of life-treating ventricular arrhythmias assessment in patients with implantable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction is developed. Score is based on data from 12-lead electrocardiogram, cardiac ultrasound imaging, coronary angiography, periferal vessels ultrasound. With our score clinical specialist can with high sensitivity and specificity assess risk of life-treating event.

Появление в клинической практике имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) значительно улучшило прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС), с показаниями как к первичной, так и вторичной ее профилактике [1]. Наличие ИКД не полностью устраняет риск ВСС, в том числе и аритмического происхождения. Вероятность ВСС в основных исследованиях эффективности терапии составляла от 1,5 до 3,5% в группах пациентов с ИКД [2–4]. Механизмом большинства ВСС в группе пациентов с ИКД является желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков [5]. Несмотря на безусловные преимущества использования ИКД в группе пациентов с риском ВСС, большое число пациентов во всем мире ежегодно умирают внезапно. Число пациентов, имеющих показания к ИКД, особенно для первичной профилактики ВСС, даже в США и Западной Европе значительно превышает число имплантаций. В среднем около 20% пациентов, имеющих показания к ИКД, выполняется необходимая операция [6]. В России, учитывая малое число имплантаций (около 1300 в год), ИКД получают менее 0,5% вероятного числа нуждающихся.

Мотивированные срабатывания ИКД по поводу желудочковых аритмий, в особенности шоковые разряды, могут сопровождаться выраженными болевыми ощущениями и связанными с ними психическими расстройствами, а также существенным снижением качества жизни больных [7]. Кроме того, шоковые разряды ИКД могут являться неблагоприятным прогностическим фактором, связанным со значительным повышением смертности пациентов [8]. Основным механизмом смерти в данной группе пациентов оказалось прогрессирование сердечной недостаточности (СН). С этим наблюдением согласуются данные о неблагоприятном влиянии шоковых разрядов на миокард левого желудочка (ЛЖ), проявляющиеся как на клеточном уровне, так и на электрокардиограмме (ЭКГ) и при электрофизиологическом исследовании [9].

Таким образом, эпизоды желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, вызывающие мотивированные срабатывания устройства, оказывают отрицательное влияние на прогноз у пациентов с ИКД. Описанные выше причины вызвали необходимость научного поиска возможности стратификации риска мотивированных срабатываний ИКД у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы

В исследовании участвовали 97 больных с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и ИКД (93 мужчины, 4 женщины, средний возраст – $59,5 \pm 16,1$ года).

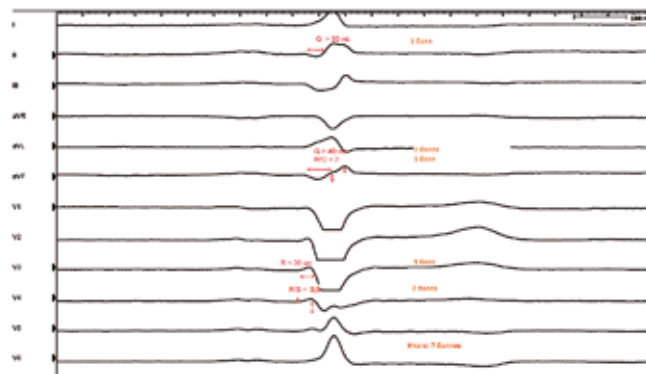
Перед операцией пациенты проходили обследование: анализировались данные медицинской документации о перенесенных ИМ, их датах и локализации, также оценивались данные коронарографии и данные о реваскуляризации. Данные коронарографии анализировались на основании заключений выполнявших исследование центров. Также оценивались особенности клинического течения ИБС: фибрилляция предсердий, СН; наличие сопутствующих заболеваний: сахарного

диабета, генерализованного атеросклероза, гипертонической болезни. В анализ включались данные стандартной ЭКГ (ширина комплекса QRS, тип нарушений внутрижелудочкового проведения), данные стандартной эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) по Simpson, конечно-диастолический и конечно-систолический объем ЛЖ, толщина стенок ЛЖ, диаметр левого предсердия. Низкой ФВЛЖ считалась фракция выброса менее 35%, оцененная по методу Simpson. Выраженной дилатацией ЛЖ считалось увеличение его объема более 202 мл, признаком гипертрофии – толщина стенки ЛЖ более 10 мм [10].

Перед операцией выполнялся специфический анализ стандартной 12-канальной ЭКГ по методу R.H. Selvester и соавт. [11]. Пример подсчета баллов представлен на рис. 1. В зависимости от типа нарушения проведения в желудочках использовались различные таблицы подсчета – отдельно для полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса (БПВРЛНПГ), сочетания ПБПНПГ и БПВРЛНПГ, полной блокады левой ножки пучка Гиса, ЭКГ с признаками гипертрофии левого желудочка, ЭКГ без вышеперечисленных нарушений. Блокада задненижнего разветвления левой ножки пучка Гиса в анализе не учитывалась в соответствии с авторской методикой Selvester.

Подсчет баллов выполнялся по формуле: Процент рубцовой ткани = Расчетный балл $\times$ 3.

В ходе исследования пациенты со сниженной ФВЛЖ (менее 35%) разделялись на группы сравнения по принципу наличия любой мотивированной терапии ИКД. Мотивированной считалась терапия ИКД, нанесенная для купирования желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.



Отведение	Изменения на ЭКГ	Баллы
I	Нет	0
II	Q > 30 мс	1
AvL	Нет	0
AvF	Q > 40 мс R/Q < 2	2 1
V1	Нет	0
V2	Нет	0
V3	R < 20 мс	1
V4	R/S < 0,5	2
V5	Нет	2
V6	Нет	0
Сумма баллов	7	

Рис. 1. Подсчет баллов по методу Selvester на ЭКГ больного И., 58 лет, перенесшего нижний инфаркт миокарда

Эпизоды трактовались исследователем на основании имеющихся результатов программирования. Критериями мотивированного разряда были длина цикла тахикардии, регулярность, внезапность начала, наличие вентрикуло-атриальной диссоциации, тип купирования тахикардии. В ходе исследования оценивались особенности зарегистрированных эпизодов желудочковых аритмий. По результатам наблюдения пациенты с низкой ФВЛЖ были разделены на две группы: первая группа – пациенты, получившие мотивированные срабатывания ИКД ($n = 25$), вторая группа – пациенты без срабатываний ИКД или только с немотивированными срабатываниями ($n = 27$).

Оценивались предикторы нанесения адекватной терапии ИКД в популяции, соответствующей критериям включения в исследование. Первичной конечной точкой было выбрано любое мотивированное срабатывание ИКД, вторичной конечной точкой – смерть пациента.

Послеоперационное обследование включало в себя регулярный телеметрический контроль ИКД с частотой 1 раз в 6 месяцев или при обращении пациента в случае шокового разряда. Интерпретация результатов программирования выполнялась наблюдающим врачом. Нанесенные терапии ИКД классифицировались в соответствии с существующими рекомендациями по наблюдению больных с ИКД.

Результаты

На основании полученных данных была создана балльная система оценки риска мотивированных срабатываний ИКД.

Для создания балльной системы отбирались признаки, имеющие отношение шансов (odds ratio, OR) > 2 для риска мотивированного срабатывания ИКД. К ним относились наличие у пациента признаков генерализованного атеросклероза, наличие полной блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ, наличие дилатации ЛЖ более 202 мл при отсутствии его гипертрофии более 11 мм, наличие поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА), значения расчетного процента рубцовой ткани (ПРТ) в ЛЖ, оцененного по методу Selvester с использованием стандартной 12-канальной ЭКГ. При статистической обработке данных методом классификационных деревьев были выявлены значения расчетного ПРТ, связанные с большим риском срабатывания ИКД. Так, для ПРТ от 9 до 21% OR составило 8,56, а для ПРТ $> 21\%$ – 17,95. После выяснения OR для каждого включенного в балльную систему признака было выполнено их ранжирование.

Значения OR для отобранных признаков представлены в табл. 1.

Таблица 1. Вероятность риска мотивированных срабатываний ИКД для признаков, включенных в балльную систему

Признак	OR
Генерализованный атеросклероз	2
Дилатация ЛЖ при отсутствии его гипертрофии	2,93
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	6,5
Гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА	12,47
Расчетный ПРТ от 9 до 21%	8,56
Расчетный ПРТ $> 21\%$	17,95

По результатам определенной вероятности рисков и ранжирования признаков была создана балльная система определения рисков мотивированных срабатываний ИКД. Вошедшие в нее признаки и присвоенное им количество баллов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Балльная система определения риска мотивированных срабатываний ИКД

Признак	Баллы
Генерализованный атеросклероз	1
Дилатация ЛЖ при отсутствии его гипертрофии	1
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	1
Гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА	2
Расчетный ПРТ от 9 до 21%	2
Расчетный ПРТ $> 21\%$	4
Общий максимум	9

Созданная балльная система была протестирована на вероятность определения пациентов со срабатываниями в исследуемой популяции. По итогам выполненной валидации было выявлено, что пациенты с количеством баллов 5 и более по созданной балльной системе, названной PLARD (Percent of scar, Left descending artery, peripheral Artery disease, Right bundle branch block, left ventricular Dilatation without hypertrophy), имеют значительно более высокий риск мотивированных срабатываний ИКД ($p < 0,01$, OR = 10,67, Rg = +0,83). Результаты статистического сравнения вероятности мотивированных срабатываний ИКД у пациентов с разными значениями балльной системы показаны на рис. 2.

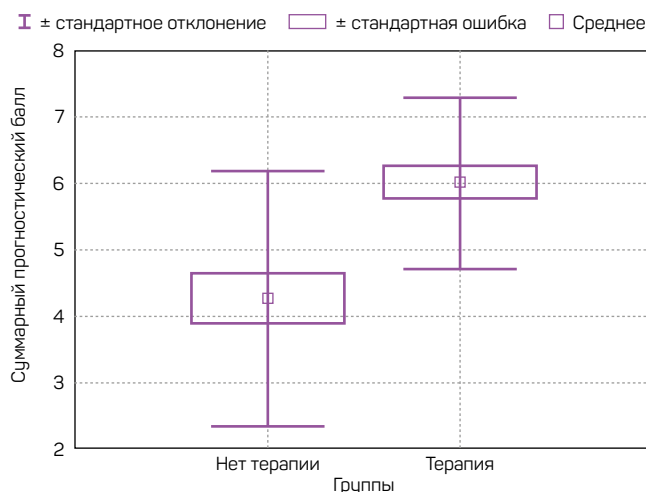


Рис. 2. Результаты статистического сравнения вероятности мотивированных срабатываний ИКД у пациентов с разными суммами баллов по предложенной системе PLARD

Таким образом, предложенная балльная система статистически достоверно прогнозировала наступление мотивированных срабатываний ИКД. При анализе полученных данных были выявлены характеристики чувствительности и специфичности предложенной балльной системы. Чувствительность балльной системы в прогнозировании мотивированных срабатываний ИКД у пациентов составила 88%, специфичность – 60%.

Ценность предложенного метода оценки вероятности мотивированных срабатываний ИКД в группе пациентов, перенесших ИМ и имеющих низкую ФВЛЖ, была

также тестирована с помощью ROC-анализа (анализ операционной характеристики приемника). Результаты построения ROC-кривой представлены на рис. 3.

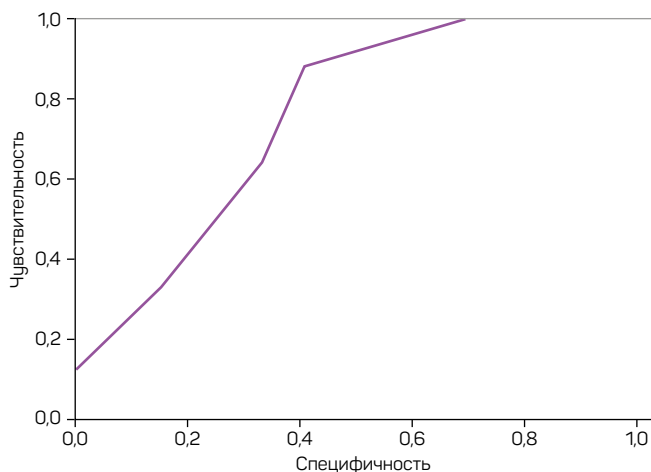


Рис. 3. Результаты ROC-анализа прогностической ценности предложенной балльной системы PLARD

По результатам выполнения анализа вычислена площадь под ROC-кривой, составившая $0,753 \pm 0,067$ (нижняя граница асимптотического 95%-ного доверительного интервала 0,620, верхняя граница 0,885, $p = 0,002$). Результаты ROC-анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа для проверки качества прогнозирования с помощью балльной системы стратификации риска PLARD

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость (p)	Асимптотический 95%-ный доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,753	0,067	0,002	0,620	0,885

Обсуждение

Несмотря на безусловные преимущества использования ИКД в группе пациентов с риском ВСС, большое количество пациентов во всем мире ежегодно умирают внезапно. Определение отдельных факторов риска мотивированных србатовываний ИКД относилось к основным задачам данного исследования. По данным статистического анализа, расчетная площадь рубцовой ткани в ЛЖ при оценке стандартной 12-канальной ЭКГ по методу Selvester [11] значимо различалась у пациентов с мотивированными терапиями ИКД и без них. Среднее значение расчетного ПРТ в группе пациентов с мотивированными србатовываниями ИКД составило $26,4 \pm 12,0\%$, в группе пациентов без србатовываний – $18,1 \pm 9,5\%$ ($p = 0,008$). Результаты данного исследования согласуются с имеющимися литературными данными о применении данного метода. По данным D.G. Strauss и соавт. [11], каждые 9% рубцовой ткани, рассчитанные по данным поверхностной ЭКГ, увеличивали вероятность индукции мономорфной желудочковой тахикардии при электрофизиологическом исследовании в 1,7 раза. При анализе материалов исследования SCD-HeFT D.G. Strauss и соавт. [12] показали, что отсутствие рубца по данным анализа QRS сопровождается снижением вероятности желудочковых аритмий на 48%.

Локализация поражения коронарных артерий также значимо отличалась в исследуемых группах. Выявлено, что гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА, определенное с помощью коронарографии, является статистически значимым предиктором нанесения любой мотивированной ИКД-терапии. Литературных данных об оценке локализации поражения коронарных артерий в группе пациентов с первичной профилактикой ВСС автору найти не удалось. В существующих исследованиях о риске ВСС и возникновения желудочковых аритмий у пациентов с ИБС использовались неоднородные группы пациентов – включались пациенты с первичной и вторичной профилактикой ВСС, оценивались данные пациентов в остром периоде ИМ.

Выявленные атеросклеротические изменения в других артериальных бассейнах, таких как артерии нижних конечностей и брахиоцефальные артерии, могут быть связаны с большей выраженностью атеросклеротического процесса во всем организме, в том числе и в коронарных артериях. По данным этого исследования, в группе пациентов с мотивированными србатовываниями ИКД генерализованный атеросклероз встречался чаще, чем в группе без србатовываний: 25 и 11% соответственно ($p = 0,03$). По данным D.B. Kramer и соавт. [13], наличие генерализованного атеросклероза было достоверно связано с большим риском смерти у больных с ИКД для первичной профилактики ВСС.

Выраженная дилатация ЛЖ более 202 мл при отсутствии гипертрофии стенок ЛЖ (толщина стенки ЛЖ < 11 мм), по нашим данным, также явилась статистически значимым предиктором мотивированных србатовываний ИКД. В группе пациентов с мотивированными србатовываниями ИКД выраженная дилатация ЛЖ при отсутствии гипертрофии его стенок наблюдалась в 40% случаев, в группе пациентов без србатовываний ИКД – в 19% случаев ($p = 0,08$). При анализе доступной литературы нами не было обнаружено использования данного комбинированного признака в стратификации риска мотивированных србатовываний у больных с ИКД.

В группе пациентов со србатовываниями ИКД также достоверно чаще встречалась полная блокада правой ножки пучка Гиса (20% в первой группе и 4% во второй группе, $p = 0,08$). В классических исследованиях по стратификации риска смерти [14–16] у пациентов с ИКД увеличение комплекса QRS более 120 мс было связано с более высоким риском смерти. Однако в последнее время при развитии сердечной ресинхронизирующей терапии полная блокада левой ножки пучка Гиса, при условии имплантации ресинхронизирующего устройства, перестала быть отрицательным прогностическим фактором.

Вышеперечисленные параметры были включены в математическую модель, с помощью которой была создана балльная система оценки риска мотивированных србатовываний у пациентов с ИБС и ИКД для первичной профилактики ВСС. Факторами, включенными в анализ, стали расчетная площадь рубцовой ткани в левом желудочке по данным ЭКГ более 9%, гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА, дилатация ЛЖ при отсутствии гипертрофии межжелудочковой перегородки, генерализованный атеросклероз, полная блокада правой ножки пучка Гиса. Пациенты, имеющие 5 и более баллов по созданной системе PLARD (Percent of scar, Left descending artery, peripheral Artery disease, Right bundle branch block, left ventricular Dilatation without hypertrophy), имеют

значительно более высокий риск мотивированных срабатываний ИКД ($p < 0,01$, OR = 10,67).

Одной из важнейших задач для будущих исследований, обозначенных в современных показаниях по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной смерти [1], является дальнейшая стратификация риска среди больных с ИКД.

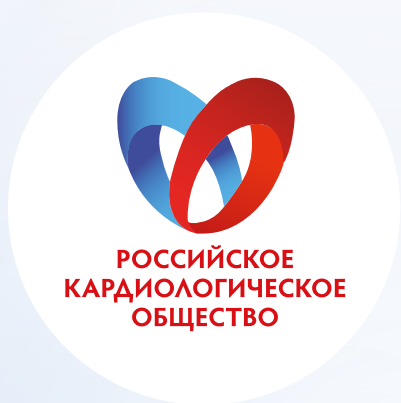
Однако существующие показания не уточняют, стратификация риска какого события должна определять изменение тактики лечения больных. Практически все современные работы, создающие балльные шкалы, оценивают риск смерти больных от всех причин [14–16]. Однако данные шкалы не могут значимо изменить тактику ведения больных с ИКД. Причина этого в том, что наибольший риск смерти, по данным ранее опубликованных балльных систем, будут иметь пациенты старшего возраста с крайне низкой ФВЛЖ, тяжелой сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом. По данным исследования Merit-HF [17], основной причиной смерти пациентов с низкой фракцией выброса и тяжелой сердечной недостаточностью являются не желудочковые аритмии, а декомпенсация СН. В свою очередь ИКД может снизить вероятность только аритмической смерти, а у пациентов, умирающих от сердечной слабости, вызвать дополнительные болевые ощущения, связанные с шоковыми разрядами.

Заключение

Для оценки всех признаков, вошедших в балльную систему, не требуется дополнительного обследования пациентов, не входящего в стандарт обследования пациента с ИБС. Сбор анамнеза, ЭКГ, эхокардиография, коронарография выполняются всем пациентам с низкой ФВЛЖ, перенесшим ИМ. Оценка признаков, включенных в балльную систему, не требует значительного дополнительного времени у практикующего врача. Даже расчет процента рубцовой ткани по данным 12-канальной ЭКГ, после выполнения нескольких десятков исследований, занимает несколько минут. Учитывая высокую стоимость и ограничения выполнения магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с ИКД, данный метод расчета процента рубцовой ткани представляется автору перспективным инструментом стратификации риска жизнеугрожающих желудочковых тахикардий в широкой клинической практике. Таким образом, предложенная балльная система имеет широкие перспективы клинического применения не только благодаря простоте ее расчета, но и благодаря ее экономической эффективности.

Литература

1. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; 114 (10): e385–e484.
2. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006; 295: 165–171.
3. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J., Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000; 102: 748–754.
4. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 877–883.
5. Mitchell L.B., Pineda E.A., Titus J.L. et al. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39 (8): 1323–1328.
6. Shah B., Hernandez A.F., Liang L. et al. Hospital variation and characteristics of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with heart failure: data from the GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) registry. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (5): 416–422.
7. Van den Broek K.C., Nyklicek I., Van der Voort P.H. et al. Shocks, personality, and anxiety in patients with implantable defibrillator. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2008; 31 (7): 850–857.
8. Poole J.E., Johnson G.W., Hellkamp A.S. et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 1009–1017.
9. Tereshchenko L.G., Faddis M.N., Fetics B.J. et al. Transient local injury current in right ventricular electrogram after implantable cardioverter-defibrillator shock predicts heart failure progression. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54 (9): 822–828.
10. St. John Sutton M., Wieggers S.E. Echocardiography in heart failure. Practical echocardiography series. Elsevier Saunders, 2012.
11. Strauss D.G., Selvester R.H., Lima J.A.C. et al. ECG quantification of myocardial scar in cardiomyopathy patients with or without conduction defects: correlation with cardiac magnetic resonance and arrhythmogenesis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2008; 1 (5): 327–336.
12. Strauss D.G., Poole J.E., Wagner G.S. et al. An ECG index of myocardial scar enhances prediction of defibrillator shocks: an analysis of the sudden cardiac death in heart failure trial. *Heart Rhythm*. 2011; 8 (1): 38–45.
13. Kramer D.B., Friedman P.A., Kallinen L.M. et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (1): 42–46.
14. Borleffs C.J.W., van Erven L., Schotman M. et al. Recurrence of ventricular arrhythmias in ischaemic secondary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients: long-term follow-up of the Leiden out-of-hospital cardiac arrest study (LOHCAT). *Eur. Heart J*. 2009; 30: 1621–1626.
15. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E. et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 50 (12): 1150–1157.
16. Goldenberg I., Vyas A.K., Hall W.J. et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51 (3): 288–296.
17. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000; 283 (10): 1295–1302.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2022



Реклама

29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | КАЗАНЬ