

Влияние левосимендана на отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующей хронической ишемией головного мозга

Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л.

Цель. Изучение места левосимендана (ЛС) в ряду факторов, оказывающих влияние на годовой прогноз у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным сердечной недостаточностью (СН) и развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Материал и методы. 182 пациента с Q-образующим ИМ, осложненным СН с фракцией выброса левого желудочка <40%, и сопутствующей ХИГМ, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста — 60,4 (53; 69) года. Группа I (контрольная) — 49 пациентов, получавших стандартную терапию согласно существующим рекомендациям, группа II (основная) — 133 пациента, которым вводился ЛС в 1-2 сутки ИМ. Всем пациентам были проведены эхокардиография, цветное дуплексное сканирование периферических артерий и осмотр ангионевролога. Через год оценивались жесткие конечные точки: повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, реваскуляризация, острая декомпенсация СН, повторные госпитализации, инсульты, смерть.

Результаты. Согласно многофакторному регрессионному анализу, ЛС, введенный в остром периоде ИМ, снижал риск развития жестких конечных точек (отношение рисков 0,32, 95% доверительный интервал 0,2-0,52, $p=0,001$), но не оказывал влияния на выживаемость пациентов.

Заключение. У пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, инфузия ЛС в остром периоде ИМ позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга, сердечная недостаточность, левосимендан, прогноз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные

состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Лебедева Н. Б.* — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0003-2769-3807, Чеснокова Л. Ю. — к.м.н., лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-7471-786X, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lebenb@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ЛС — левосимендан, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга.

Рукопись получена 20.04.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 01.06.2020



Для цитирования: Лебедева Н. Б., Чеснокова Л. Ю., Барбараш О. Л. Влияние левосимендана на отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и сопутствующей хронической ишемией головного мозга. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3850. doi:10.15829/1560-4071-2021-3850

Effect of levosimendan on long-term prognosis in patients with myocardial infarction and concomitant chronic brain ischemia

Lebedeva N. B., Chesnokova L. Yu., Barbarash O. L.

Aim. To study the effect of levosimendan (LS) on 1-year prognosis in patients with myocardial infarction (MI), complicated with heart failure (HF), and concomitant chronic brain ischemia (CBI).

Material and methods. The study included 182 patients with Q-wave MI, complicated by HF with left ventricular ejection fraction (LVEF)<40%, and concomitant CBI (149 (81,9%) men and 33 (18,1%) women). The median age was 60,4 (53; 69) years. Group I (control) included 49 patients who received standard therapy; group II (experimental) — 133 patients who were injected with LS on days 1-2 of MI. All patients underwent echocardiography, duplex ultrasound of peripheral arteries and were examined by angioneurologist. A year later, the hard endpoints of recurrent MI, angina progression, revascularization, acute decompensated HF, rehospitalizations, strokes, and death were assessed.

Results. According to multivariate regression analysis, LS administered in the acute period of myocardial infarction reduced the risk of hard endpoints (hazard ratio, 0,32, 95% confidence interval, 0,2-0,52, $p=0,001$), but did not affect patient survival.

Conclusion. In patients with MI complicated by left ventricular failure and associated with CBI, LS infusion in the acute period of MI can reduce the risk of adverse cardiovascular events during the year.

Key words: myocardial infarction, chronic brain ischemia, heart failure, levosimendan, prognosis.

Relationships and Activities. The study was carried out within the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia".

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Lebedeva N. B.* ORCID: 0000-0003-2769-3807, Chesnokova L. Yu. ORCID: 0000-0002-7471-786X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
lebenb@mail.ru

Received: 20.04.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 01.06.2020

For citation: Lebedeva N. B., Chesnokova L. Yu., Barbarash O. L. Effect of levosimendan on long-term prognosis in patients with myocardial infarction and concomitant chronic brain ischemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3850. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3850

Широкое внедрение методов коронарной реваскуляризации при острых коронарных синдромах в последние десятилетия привело к существенному снижению госпитальной и 30-дневной летальности при инфаркте миокарда (ИМ). Вместе с тем, частота отдаленных неблагоприятных исходов после ИМ остается высокой, особенно, у пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [1]. При остром ИМ, особенно, на фоне систолической дисфункции ЛЖ, может развиваться церебральная гипоперфузия, что имеет особое значение при наличии церебрального атеросклероза и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) [2]. С учетом системности атеросклеротического процесса, частота сочетанного поражения коронарных и церебральных артерий высока и, по данным литературы, составляет от 25 до 70% [3]. При этом результаты существующих исследований свидетельствуют о том, что наличие выраженного атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий для развития клинических признаков ишемии головного мозга не является обязательным [3, 4]. Таким образом, цереброваскулярные нарушения у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ишемического генеза обусловлены как гипоперфузией головного мозга на фоне синдрома малого выброса, так и наличием атеросклеротического поражения каротидного бассейна. Известно, что наличие церебрального атеросклероза является одним из факторов, определяющих неблагоприятный прогноз после перенесенного ИМ [4]. В этой связи весьма актуальным является изучение методов, способных улучшить отдаленный прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца, ИМ и коморбидной ХИГМ. Лечение ИМ, осложненного сердечной недостаточностью (СН) с низкой ФВ ЛЖ, является сложной задачей. Основные препараты с инотропным эффектом оказывают доказанное неблагоприятное влияние на выживаемость. Единственным средством в этой группе без отрицательного влияния на прогноз по результатам проведенных рандомизированных исследований является левосимендан (ЛС) [5]. Дополнительным аргументом в пользу его назначения при наличии сопутствующей ХИГМ являются описанные положительные эффекты на состояние головного мозга. Так, доказано, что введение ЛС приводит к церебральной вазодилатации и улучшению кровоснабжения головного мозга, что обусловлено основным механизмом действия препарата [6]. Кроме того, существуют экспериментальные работы, демонстрирующие непосредственное церебропротективное действие ЛС при ишемических повреждениях головного и спинного мозга [7].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение места ЛС в ряду факторов, оказывающих влияние на годовой прогноз у пациентов

с ИМ, осложненным СН и развившимся на фоне ХИГМ.

Материал и методы

В исследование последовательно включили 182 пациента с Q-позитивным ИМ и сопутствующей ХИГМ, с ФВ ЛЖ <40%, в возрасте от 45 до 75 лет, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста составила 60,4 (53; 69) года. Все пациенты поступали в инфарктное отделение Кемеровского кардиологического диспансера и перед включением в исследование подписывали информированное согласие, форма которого, как и протокол самого исследования, были одобрены Локальным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

В исследование не включались пациенты с Q-необразующим ИМ, Killip IV, со стойкими нарушениями ритма и проводимости, стенозами клапанов, наличием сахарного диабета 1 типа, тяжелым сахарным диабетом 2 типа, хроническими заболеваниями с выраженной функциональной недостаточностью органов, а также не подписавшие информированное согласие.

Диагноз ИМ устанавливался на основании Консенсуса по Универсальному определению ИМ (2007г). Наличие СН оценивалось по классификации Killip (1967г), в последующем — по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам перед включением в исследование проводилась эхокардиография для оценки ФВ ЛЖ и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (Sonos — 2500, Hewlett Packard, США).

Пациенты включались в исследование на 1-2 сутки ИМ путем рандомизации методом конвертов на две группы. В контрольную группу (группа I) вошло 49 пациентов, получавших стандартную терапию согласно существующим рекомендациям, в основную группу (группа II) вошло 133 пациента, которым в остром периоде ИМ вводился ЛС.

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-анамнестическим параметрам, тяжести СН, ХИГМ, ФВ ЛЖ, поражению коронарного русла, реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (табл. 1).

По результатам цветного дуплексного сканирования периферических артерий в общей когорте исследования стенозы брахиоцефальных артерий выявлялись у 68 (37,4%) (во всех случаях степень стеноза не превышала 50%), атеросклероз сосудов нижних конечностей выявлялся у 33 (18,1%), поражение трех артериальных бассейнов (коронарный, каротидный и артерий нижних конечностей) — у 21 (11,5%) пациента.

Медикаментозная терапия в группах включала диуретики, нитраты внутривенно, двойную де-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп сравнения

Показатели	Группа I (n=49)	Группа II (n=133)	p
Средний возраст, лет (Me, (Q25;Q75))	59,63 (52; 69)	60,66 (54; 69)	0,467
Мужчины, n (%)	37 (75,5)	111 (83,5)	0,142
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (81,6)	109 (81,9)	0,851
Инсульт в анамнезе, n (%)	4 (8,2)	15 (11,3)	0,542
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (24,5)	33 (24,8)	0,881
Стенокардия в анамнезе, n (%)	36 (73,4)	98 (73,7)	0,713
СН в анамнезе, n (%)	38 (77,6)	114 (85,2)	0,135
ИМ в анамнезе, n (%)	15 (30,6)	54 (40,6)	0,144
Killip II, n (%)	33 (67,3)	95 (71,4)	0,358
Killip III, n (%)	16 (32,6)	38 (28,6)	0,588
ФВ ЛЖ (Me, (Q25;Q75))	38,20 (32; 42)	38,02 (31; 44)	0,678
Коронароангиография, n (%)	43 (87,7)	103 (77,4)	0,071
SYNTAX (Me, (Q25;Q75))	23,25 (18; 28,5)	24,28 (19; 31,5)	0,095
ЧКВ, n (%)	32 (65,3)	89 (66,9)	0,838
Тромболизис, n (%)	8 (16,3)	19 (14,3)	0,749
ХИГМ I, n (%)	10 (20,4)	28 (21,1)	0,924
ХИГМ II, n (%)	33 (67,3)	89 (66,9)	0,644
ХИГМ III, n (%)	6 (12,3)	16 (12,0)	0,968

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

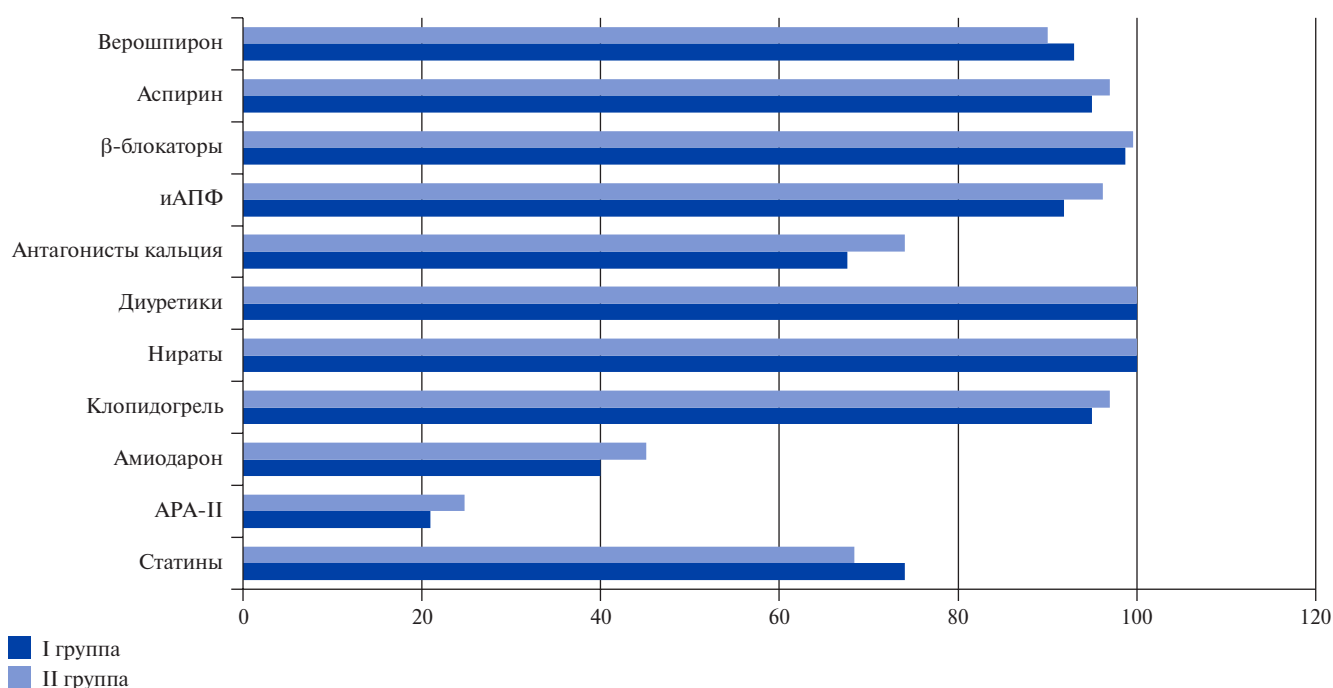


Рис. 1. Медикаментозная терапия в группах сравнения.

Сокращения: АРА — антагонисты ренин-ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

загрегантную терапию (аспирин и клопидогрель), антикоагулянты (гепарин или эноксапарин), бета-блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, верошпирон, статины, по показаниям — антагонисты кальция и амиодарон в индивидуально подобранных дозах. Различий по терапии между группами сравнения не было (рис. 1).

Инфузия ЛС пациентам основной группы проводилась на 1-2 сутки ИМ в периферическую вену согласно официальной инструкции. Сначала вводили болюс 12 мкг/кг в течение 10 мин, затем начинали инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. При снижении артериального давления <100/70 мм рт.ст. скорость введения уменьшали до 0,05 мкг/кг/мин.

Таблица 2

Сердечно-сосудистые события, развившиеся в течение года наблюдения в группах сравнения, n (%)

Параметры	Группа I (n=48)	Группа II (n=119)	p
Всего КТ	54 (112,5)	86 (72)	0,002
Смерть	4 (8,3)	7 (6,0)	0,582
Причина	Повторный ИМ	2 (4,2)	0,344
	ОДСН	2 (4,2)	0,991
Повторный ИМ	9 (18,8)	12 (10,1)	0,126
Инсульт	4 (8,3)	4 (3,4)	0,173
Прогрессирующая стенокардия	11 (22,9)	19 (16,0)	0,289
ОДСН	16 (33,3)	15 (12,6)	0,001
госпитализация	44 (91,7)	57 (47,9)	0,002
ЧКВ	4 (8,3)	15 (12,6)	0,431
Коронарное шунтирование	6 (12,5)	14 (11,8)	0,894

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Продолжительность инфузии составила 17,3 ч (12,2; 47,4), скорость инфузии составила 0,088 мг/кг (0,092; 0,064).

Через год после выписки оценивали сопутствующую терапию и жесткие конечные точки (КТ): повторный ИМ, прогрессирование стенокардии, реваскуляризацию, острую декомпенсацию СН, повторные госпитализации, инсульты, смерть.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StartSoft (США) и IBM SPSS Statistics 20.0 (США). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Количественные признаки представлены в виде медианы с межквартильным интервалом (Me (25; 75)). Для анализа клинических значений, включенных в комбинированный показатель, использовали: при сравнении двух количественных признаков — U-критерий Манна-Уитни, трех и более — ранговый анализ критериев по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп по тесту Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для оценки значения p. При сравнении частот применяли критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерий χ^2 с поправкой Йетса. Выявление независимых предикторов развития неблагоприятных исходов проводилось построением однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии с пошаговым включением-исключением предикторов. Для оценки каждого фактора в предсказании исследуемого события рассчитывали отношение рисков (ОР) и шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для многофакторной модели регрессии использовался прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) с расчетом Хи-квадрата и значения площади под ROC-кривой (С-статистика). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Через год полная информация была получена о 48 (97,9%) пациентах из группы I и 119 (89,5%) из группы II. Один пациент из контрольной группы и 14 пациентов из основной группы были потеряны для наблюдения — удалось лишь установить, что они живы, без клинико-анамнестических подробностей. Из анализа данные пациенты были исключены.

В группе I всего зарегистрировано 54 КТ, что в среднем составило 1,125 на пациента, в группе II 86 КТ, что составило 0,72 на пациента ($p=0,0002$). Таким образом, в целом сердечно-сосудистые события чаще развивались в контрольной группе (табл. 2).

Снижение общего числа жестких КТ в основной группе было достигнуто за счет снижения количества повторных госпитализаций и острой декомпенсации хронической СН. Так, у пациентов, получивших ЛС во время госпитализации, по сравнению с контрольной группой повторные госпитализации по сердечно-сосудистой причине случились у 47,9% vs 91,7% ($p=0,002$), а острая декомпенсация хронической СН — у 12,6% vs 33,3% ($p=0,001$) (табл. 2).

Проведенный однофакторный анализ в группах умерших и выживших в течение года пациентов показал, что факторами, связанными с риском смерти в течение года в исследуемой когорте больных, являлись: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ($p < 0,001$) и поражение всех трех артериальных бассейнов ($p=0,049$). Введение ЛС не оказало влияния на выживаемость пациентов ($p=0,67$).

Согласно однофакторному анализу в группах с наличием и отсутствием жестких КТ в течение года предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий явились в порядке уменьшения значимости: наличие каротидной атеросклеротической бляшки ($p=0,003$), ОНМК в анамнезе ($p=0,003$), поражение трех артериальных бассейнов

($p=0,042$). Напротив, назначение ЛС и выполнение чрескожного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии оказались связаны с благоприятным прогнозом: ОШ 0,3 (95% ДИ 0,15–0,61, $p=0,001$) и ОШ 0,54 (95% ДИ 0,3–0,99, $p=0,047$), соответственно.

Последующий многофакторный логистический регрессионный анализ по Коксу, оставляющий в качестве факторов только наиболее значимые, подтвердил, что ранее перенесенное ОНМК повышает риск смерти (ОР 7,33, 95% ДИ 1,97–27,32, $p=0,003$), а введение ЛС на госпитальном этапе не оказывает влияния на выживаемость больных в течение года.

Ведущими предикторами риска развития сердечно-сосудистых событий в течение года в исследуемой когорте, согласно многофакторному анализу, явились ОНМК в анамнезе (ОР 1,92, 95% ДИ 1,09–3,38, $p=0,025$) и наличие экстракраниальной атеросклеротической бляшки (ОР 2,12, 95% ДИ 1,34–3,37, $p=0,001$). Многофакторный регрессионный анализ подтвердил снижение риска развития жестких КТ после введения ЛС в остром периоде ИМ (ОР 0,32, 95% ДИ 0,2–0,52, $p=0,001$) и выполнения чрескожного коронарного вмешательства инфаркт-связанной артерии (ОР 0,6, 95% ДИ 0,38–0,95, $p=0,03$).

Значение площади под ROC-кривой для многофакторной регрессионной модели оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в исследуемой группе составило 0,612 (95% ДИ 0,523–0,702, $p=0,046$).

Обсуждение

Одним из основных результатов настоящего исследования оказалось то, что у пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, наличие даже небольшой каротидной атеросклеротической бляшки оказывает более существенное влияние на годовой прогноз и выживаемость, чем наличие низкой ФВ ЛЖ. В целом полученные результаты согласуются с существующими данными литературы [4]. Так, в исследовании CAFES-CAVE была продемонстрирована сильная связь между выявлением нестенозирующей каротидной бляшки и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [4]. Известно, что нет прямой зависимости между степенью стеноза магистральных артерий и клиническими проявлениями ХИГМ, и у пациентов без гемодинамически значимых поражений экстракраниальных артерий могут возникать ишемические инсульты [5].

Другим важным итогом проведенной работы явилось установление факта благоприятного отдаленного эффекта однократной инфузии ЛС у пациентов с ИМ и сопутствующей ХИГМ. Известно 2 исследования, в которых было показано благоприятное влияние ЛС на 6-мес. прогноз у пациентов

с СН, RUSSLAN и CASIUNO [8, 9]. Однако малая выборка пациентов и ретроспективный анализ данных послужили существенными ограничениями этих исследований. Более крупные исследования REVIVE и SURVIVE не подтвердили полученные результаты о положительном влиянии ЛС на отдаленных прогноз [10, 11]. Однако последующий метаанализ показал, что у пациентов с СН в анамнезе показатели смертности также были ниже в подгруппе с ЛС при применении его низких доз ($p=0,046$) [12]. Следовательно, применяемые дозы ЛС могут существенно влиять на результаты исследований. В связи с этим в 2018г началось исследование LeoDOR, цель которого — выяснить эффективность и безопасность прерывистой терапии ЛС. Основные особенности LeoDOR включают использование двух схем лечения для оценки влияния разных расписаний и доз ЛС в течение 12-нед. фазы лечения, запланированный анализ жестких КТ (смерть, трансплантация сердца, имплантация желудочкового поддерживающего устройства) [13]. Кроме того, данные нового метаанализа исследований с ЛС свидетельствуют о том, что его повторное или прерывистое введение при прогрессирующей СН связано со значительным снижением смертности при длительном наблюдении: 41 из 257 (16%) в группе ЛС vs 39 из 181 (21,5%) в контрольной группе (ОР=0,54, 95% ДИ 0,32–0,91, $p=0,02$) [5].

Результаты, свидетельствующие о положительном влиянии ЛС на прогноз, полученные в настоящем исследовании, по-видимому, объясняются не только небольшими дозами препарата, но и выбранной когортой пациентов, у которых низкая ФВ ЛЖ является не длительно существующим, а острым состоянием, обусловленным повреждением миокарда с ишемизированными и “оглушенными” участками. В этих условиях создаются возможности для максимальной реализации так называемого “анти-станнинг” эффекта ЛС, что сопровождается обратным ремоделированием миокарда и стойким повышением ФВ ЛЖ, и, в свою очередь, может способствовать сохранению и улучшению церебральной перфузии [14]. Способность ЛС оказывать долгосрочное влияние на ФВ была подтверждена в одном из недавних исследований [15].

Кроме того, учитывая важное прогностическое значение церебрального атеросклероза у пациентов с ИМ и низкой ФВ ЛЖ, одним из механизмов влияния ЛС на отдаленный прогноз в этой когорте может являться его воздействие на мозговые сосуды и ауторегуляцию мозгового кровотока, а также прямой нейропротективный эффект, широко обсуждаемый в настоящее время [6, 7]. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупном рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ИМ и сопутствующей ХИГМ.

Заключение

У пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью и ассоциированным с ХИГМ, инфузия ЛС в остром периоде ИМ не влияет на выживаемость, но позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература/References

- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018;39(20):1770-80. doi:10.1093/eurheartj/ehy005.
- Akimova NS, Persashvili DG, Martynovich TV, Shvarc JuG. Cognitive disorders and the state of the gray matter of the brain in heart failure on the background of CHD. *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2011;12(5):282-5. (In Russ.) Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Журнал сердечная недостаточность*. 2011;12(5):282-5.
- Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1617-1623. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.031.
- Sumin AN, Kuhareva IN, Trubnikova OA, Kovalenko AV. Stenosis of carotid arteries in patients with ischemic stroke: prevalence, severity, factors associated with their presence. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2013;3(3):12-7. (In Russ.) Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А., Коваленко А.В. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;3(3):12-7. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-12-17.
- Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):595-604. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.188.
- Onichimowski D, Nosek K, Goraj R. Use of levosimendan in the treatment of cerebral vascular vasospasm: a case study. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1777-83. doi:10.2147/DDDT.S158237.
- Roehl AB, Zoremba N, Kipp M, et al. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol.* 2012;12:81. doi:10.1186/1471-2377-12-81.
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) *Eur Heart J.* 2002;23(18):1422-32. doi:10.1053/eurhj.2001.3158.
- Lehtonen L, Pöder P. The utility of levosimendan in the treatment of heart failure. *Ann Med.* 2007;39(1):2-17. doi:10.1080/07853890601073346.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):304-11. doi:10.1093/eurjhf/hfn045.
- Garratt C, Packer M, Colucci W, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Crit Care.* 2004;8:89. doi:10.1186/cc2556.
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634-46. doi:10.1097/CCM.0b013e318232962a.
- Pözl G, Allipour Birgani S, Comin-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):174-81. doi:10.1002/ehf2.12366.
- Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int J Cardiol.* 2016;1(218):150-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
- Fedorova MV, Petrova EB, Fedorova KV. The effect of levosimendan on patients with a low ejection fraction of the left ventricle during acute decompensation of heart failure. *Medicinskij Al'manah.* 2016;14(4):74-79. (In Russ.) Федорова М.В., Петрова Е.Б., Федорова К.В. Влияние левосимендана на больных с низкой фракцией выброса левого желудочка в период острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Медицинский Альманах*. 2016;14(4):74-79.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.