

ВПЛИВ ЕПЛЕРЕНОНУ НА ДИНАМІКУ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА

Канд. мед. наук Т. А. Лозова

Сумська міська клінічна лікарня № 1

Визначено вплив еплеренону на динаміку мозкового натрійуретичного пептиду та віддалений прогноз пацієнтів з інфарктом міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка протягом 30,6 міс. спостереження. Раннє призначення еплеренону пацієнтам з інфарктом міокарда правого шлуночка на тлі стандартної терапії асоціюється з достовірним зниженням кількості випадків серцево-судинної смерті, госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії та серцевої недостатності. Визначено достовірне зниження концентрації натрійуретичного пептиду під впливом терапії еплереноном через 6 міс. після інфаркту міокарда правого шлуночка. Установлено, що визначення рівня натрійуретичного пептиду через 6 міс. після інфаркту міокарда правого шлуночка є додатковим прогностичним критерієм серцевої недостатності III функціонального класу (NYHA), госпіталізацій із приводу серцевої недостатності та повторних інфарктів міокарда протягом 30,6 міс.

Ключові слова: еплеренон, інфаркт міокарда правого шлуночка, натрійуретичний пептид, прогноз.

ВЛИЯНИЕ ЭПЛЕРЕНОНА НА ДИНАМИКУ МОЗГОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Канд. мед. наук Т. А. Лозова

Установлено влияние эплеренона на динамику мозгового натрийуретического пептида и отдаленный прогноз пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне Q-инфаркта миокарда левого желудочка в течение 30,6 мес. наблюдения. Раннее назначение эплеренона у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне стандартной терапии ассоциируется с достоверным снижением количества случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности. Выявлено достоверное снижение концентрации натрийуретического пептида под влиянием терапии эплереноном через 6 мес. после инфаркта миокарда правого желудочка. Установлено, что определение уровня натрийуретического пептида через 6 мес. после инфаркта миокарда правого желудочка является дополнительным прогностическим критерием сердечной недостаточности III функционального класса (NYHA), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и повторных инфарктов миокарда в течение 30,6 мес.

Ключевые слова: эплеренон, инфаркт миокарда правого желудочка, натрийуретический пептид, прогноз.

INFLUENCE OF EPLERENONE ON THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE DYNAMICS AND LONG-TERM PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION OF THE RIGHT VENTRICLE

T. A. Lozova

The effect of eplerenone on the dynamics of the brain natriuretic peptide and long-term prognosis in patients with myocardial infarction of the right ventricle on the background of the Q-myocardial infarction of the left ventricle during 30.6 months follow-up has been studied. The early appointment of the eplerenone in patients with the right ventricle myocardial infarction on the background of standard therapy is associated with a significant decrease of cardiovascular deaths, the number of hospitalizations for unstable angina and heart failure. Significant decrease of the brain natriuretic peptide levels was observed under the influence of eplerenone therapy in 6 months after the right ventricle myocardial infarction. It was found the brain natriuretic peptide level in 6 months after the right ventricle myocardial infarction is an additional prognostic factor for the heart failure III (NYHA), heart failure-hospitalizations and re-myocardial infarction during 30.6 months.

Keywords: eplerenone, right ventricular myocardial infarction, brain natriuretic peptide, prognosis.

Згідно з даними медичної статистики, інфаркт міокарда (ІМ) правого шлуночка (ПШ) супроводжує ІМ задньої стінки (ЗС) лівого шлуночка (ЛШ) у 30–50 % випадків. У разі домінування лівого типу коронарного кровотоку ураження ПШ може виникати в 10–13 % випадків ІМ ЛШ передньої локалізації [11]. Наявність інфаркту ПШ зазвичай асоціюється з тяжкими гемодинамічними порушеннями, фатальними аритмічними ускладненнями в гострому періоді та високим ризиком прогресування серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних (СС) подій у віддаленому терміні, що зумовлює пошук можливостей для оптимізації терапії з метою покращення прогнозу цієї категорії хворих [7].

Гемодинамічний стрес, ішемія та підвищення тиску в правому передсерді за гострого ІМ є потужними стимулами для вивільнення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP). Установлено, що в пацієнтів із нижнім ІМ ЛШ визначення концентрації нейропептиду може бути використано як діагностичний критерій ураження правого шлуночка та додаткового фактора ризику виникнення повної АВ-блокади та СС-смерті [8].

На сучасному етапі альдостерон розглядають як провідний нейрогуморальний медіатор у патогенезі ІМ, його ускладнень та розвитку СН. Результати дослідження EPHEBUS засвідчили достовірний вплив селективного блокатора альдостерону еплеренону на зниження загальної смертності на 31 %, СС-смертності — на 32 %, раптової серцевої смертності — на 37 % протягом перших 30 днів після ІМ у пацієнтів із СН і систолічною дисфункцією ЛШ. Подальший прийом еплеренону в пацієнтів із СН після ІМ протягом 16 міс. забезпечив зниження загальної смертності на 16 %, ризику раптової смерті — на 21 %, госпіталізацій з приводу СН — на 21 % [5]. Результати цього й низки інших досліджень щодо позитивних клінічних ефектів антагоністів мінералокортикоїдів були підґрунтям для клінічних рекомендацій із застосування цієї групи препаратів у постінфарктних хворих із систолічною дисфункцією ЛШ [4].

У науковій літературі останніх років також наявні докази клінічних переваг еплеренону в післяінфарктних хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ, проте вони обмежені невеликою кількістю обстежених і взагалі не вивчалися в пацієнтів з ІМ ПШ, що й було предметом цього дослідження [2]. Потребує додаткової аргументації діагностична та прогностична значущість натрійуретичного пептиду BNP у розвитку ускладнень віддаленого періоду ІМ та його динаміка під впливом еплеренону в пацієнтів із ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ.

Мета роботи — оцінити вплив еплеренону на динаміку BNP та віддалений прогноз пацієнтів з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 208 пацієнтів із гострим ІМ ПШ на тлі ІМ із зубцем Q ЛШ задньої та циркулярної локалізації віком від 34 до 83 років ($65,5 \pm 4,42$), серед яких було 137 (65,8 %) чоловіків та 71 (34,1 %) жінка, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 1 із грудня 2010 р. по червень 2014 р.

Залежно від локалізації ІМ ЛШ хворі були поділені на дві групи: I група — 155 пацієнтів із наявністю інфаркту ПШ на тлі Q-ІМ ЗС ЛШ; II група — 53 особи з наявністю ІМ ПШ на тлі циркулярного Q-ІМ ЛШ.

Діагностику ІМ ЛШ, його локалізацію й ураження ПШ проводили на підставі клінічного та лабораторно-інструментального обстеження відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012) [4].

Концентрацію BNP у сироватці венозної крові визначали на 2 добу ІМ ПШ та через 6 міс. методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням лабораторного набору BNP Fragment EIA eBioscience (Vienna, Austria).

У гострому періоді ІМ ПШ черезшкірні втручання не проводили у зв'язку з відсутністю технічних можливостей. Медикаментозна терапія ІМ проводилася відповідно до

рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2012) і включала: тромболітичну терапію, антитромбоцитарні препарати, антикоагулянти, блокатори β -адренорецепторів, інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів до ангіотензину та статини [4].

Як доповнення до стандартної терапії хворим призначався еплеренон (inspra, Pfizer, USA) в дозі 25–50 мг на 3–4 добу гострого ІМ.

У I групі еплеренон отримували 88 (56,8 %) хворих, у II групі — 31 (58,5 %). На момент призначення препарату систолічна дисфункція ЛШ із фракцією викиду (ФВ) ≤ 40 % була діагностована в 13 (14,8 %) пацієнтів із I групи й у 11 (20,8 %) осіб — із ІМ ПШ на тлі циркулярного ІМ ЛШ. Базисна терапія гострого ІМ була продовжена у 67 (43,2 %) осіб з I групи та у 22 (41,5 %) — із II групи.

Протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. загального періоду спостереження оцінювали кількість СС-подій, зокрема госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії (НС) та СН, повторних ІМ, гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) та СС-смерті.

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc США), Microsoft Office Excel-2003 із використанням непараметричного критерію. Кількісні дані подано у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, σ — середньоквадратичне (стандартне) відхилення. Категорійні показники наведені як кількість випадків та частка (%). Достовірність результатів оцінювали за t -критерієм Стьюдента для залежних та незалежних сукупностей. Для порівняння якісних характеристик використовували критерій χ^2 Пірсона (за малої вибірки з похибкою Йетса). Для визначення зв'язку між показниками й оцінки відносного внеску кожного чинника використовували багатофакторний регресійний аналіз із розрахунком стандартизованих регресійних коефіцієнтів. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично достовірними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на стандартній терапії або з додатковим призначенням еплеренону в обох групах не відрізнялися за антропометричними та демографічними показниками, наявністю шкідливих звичок, кількістю перенесених судинних подій, тривалістю анамнезу ішемічної хвороби серця та супутньою патологією. Кількість проведеної тромболітичної терапії та частота застосування основних препаратів базисної терапії в обох групах пацієнтів, кваліфікованих на терапію еплереноном або на стандартне лікування, була порівняною.

У I групі серед пацієнтів, які отримували еплеренон, частіше діагностували гостру лівошлуночкову недостатність (ГЛШН) II–III класу ($36,4\text{--}7,9$ %) та кардіогенний шок (КШ) (17 %), проте статистичної значущості досягнуто не було. Серед хворих II групи еплеренон вживали пацієнти з достовірно більшою кількістю випадків бівентрикулярного КШ (29 %; $p = 0,0004$), високою частотою шлуночкових тахікардій (ШТ) (38,7 %; $p = 0,046$) та фібриляції шлуночків (ФШ) (35,5 %; $p = 0,028$).

Незважаючи на те, що в обох групах еплеренон призначався на тлі вираженіших порушень гемодинаміки, в I групі не було достовірної відмінності за частотою ШТ та ФШ ($p > 0,05$), в обох групах із бівентрикулярним ІМ в порівнянній кількості випадків діагностували зворотну раптову коронарну смерть, блокади синоатріального й АВ-сполучень і ранню постінфарктну стенокардію ($p > 0,05$). Разом із цим шлуночкові екстрасистоли (ШЕ) II класу за Lown ($p = 0,029$) у I групі та ШЕ високих градацій (III–IV класи за Lown) реєструвалися значно частіше в обох групах ($p = 0,031$; $p = 0,023$) у пацієнтів на базисній терапії.

Схожі дані було отримано в дослідженні, у якому в пацієнтів із ІМ раннє призначення еплеренону асоціювалося з достовірним зниженням кількості фатальних аритмій та раптової зупинки серця [3]. Установлено,

що синтез альдостерону в міокарді підвищується в перші години гострого ІМ, це призводить до низки ефектів, включаючи затримку натрію, стимуляцію апоптозу кардіоміоцитів, поглиблення ендотеліальної дисфункції, підвищення тону судин, посилення інтраваскулярного запалення й тромбоутворення, відкладення колагену та розвиток дилатації міокарда, які є патологічним субстратом розвитку аритмічних ускладнень та прогресування СН [10].

Наприкінці стаціонарного етапу лікування в І групі пацієнтів на терапії еплереноном достовірно частіше діагностували СН ІІ А ($p = 0,016$) та СН ІІ Б ($p = 0,047$) з функціональним класом (ФК) ІІІ за NYHA ($p = 0,023$). У хворих ІІ групи, які отримували еплеренон, також значно частіше визначали СН ФК ІІІ (NYHA) ($p = 0,002$) без статистично значущої різниці в стадіях СН.

Концентрація BNP оцінювалася залежно від диференційної терапії в загальній групі хворих після ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ.

Вихідний рівень BNP у пацієнтів, кваліфікованих у подальшому на лікування

еплереноном, достовірно перевищував відповідні значення хворих на стандартній терапії ($p < 0,05$). За 6 міс. амбулаторного лікування під впливом еплеренону відбулося достовірне зниження нейрогормону ($p < 0,05$), на тлі базисної терапії статистично значущих змін концентрації не визначалося (табл. 1).

BNP сприяє зменшенню судинного тону шляхом розслаблення гладких м'язів, стимулює рух рідини в інтерстиціальний простір, знижує проліферацію фібробластів і клітин гладкої мускулатури, підвищує вивільнення антидіуретичного гормону, пригнічує активність симпатичної та ренін-ангіотензинової систем, зменшує синтез альдостерону [6].

За даними багатофакторного регресійного аналізу рівень BNP через півроку після бівентрикулярного ІМ асоціювався з наявністю СН ФК ІІІ (NYHA) (6,7 %; $p = 0,00428$) (табл. 2).

Рівень нейропептиду був незалежним предиктором госпіталізацій з приводу СН (13,7 %; $p = 0,000016$) та повторних ІМ (9,1 %; $p = 0,00324$) протягом 30,6 міс. постінфарктного періоду.

Таблиця 1

Рівень BNP у пацієнтів із ІМ ПШ в динаміці 6 міс. лікування еплереноном

Показник BNP, фмоль/л	Еплеренон (n = 119)	Базисна терапія (n = 89)
До лікування	579,8 ± 86,4	533,6 ± 79,6*
Через 6 міс.	447,3 ± 77,2**	489,7 ± 99,8*

Примітки: * — різниця щодо величини показника порівняно з терапією еплереноном статистично значуща ($p < 0,05$); ** — різниця щодо величини показника в динаміці лікування через 6 міс. статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Зв'язок концентрації BNP, визначеної через 6 міс. після ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ, з СС-ускладненнями протягом 30,6 міс. спостереження. Регресійний аналіз

Показник	Бета	В	Ступінь впливу (%)	p
СН-госпіталізації	0,28	8,25	13,7	0,000016
Повторний ІМ	0,12	4,7	9,1	0,00324
СН ФК ІІІ (NYHA)	0,11	9,5	6,7	0,00428
ДДМ ЛШ псевдонормальний тип	0,33	11,29	6,1	0,00154
ДДМ ПШ псевдонормальний тип	0,56	0,42	4,3	0,072
НС	0,04	0,48	3,15	0,46
ГПМК	2,18	7,15	2,7	0,52
АГ	0,17	0,09	2,5	0,33

Примітки: бета — стандартні регресійні коефіцієнти; В — звичайні регресійні коефіцієнти.

Прогностична значущість BNP у пацієнтів із ІМ була доведена низкою клінічних спостережень. Так, у 2525 осіб із гострим коронарним синдромом висока концентрація BNP у перші 40 год після розвитку симптомів асоціювалася зі збільшенням показників смертності та СН протягом 10 міс. після ішемічної події [1].

Також було встановлено, що в пацієнтів із ІМ ЗС ЛШ визначення концентрації BNP є важливим предиктором дисфункції ЛШ, ГЛШН та серцевої смерті [9].

За підсумками 30,6-місячного періоду спостереження комбінована кінцева точка дослідження була досягнута у 21 (23,9 %) пацієнтів з І групи, та 12 (38,7 %) хворих із ІІ групи, які отримували в комплексній терапії еплеренон, що було достовірно менше, ніж кількість хворих із СС-ускладненнями на базисній терапії в І (44–65,7 %) та ІІ групах (17–77,3 %) ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що серед 88 пацієнтів І групи на момент включення в дослідження у 13 (14,8 %) хворих діагностували систолічний варіант СН. Питома вага СС-ускладнень у цих пацієнтів у І групі становила: НС — 10 випадків (45,5 %), СН-госпіталізації — 4 (57,1 %), повторних ІМ — 3 (50 %), ГПМК — 2 (66,6 %), 3 випадки СС-смерті, що склало 60 % від загального показника смерті в групі еплеренону. Систолічний варіант СН був зареєстрований також у 11 (35,5 %) хворих ІІ групи, які отримували еплеренон. На частку цих хворих упродовж загального періоду спостереження припадало 50 % випадків

смерті та нестабільної стенокардії, 100 % госпіталізацій із приводу СН та повторних ІМ.

Аналіз частоти окремих компонентів комбінованої кінцевої точки за групами засвідчив, що, незважаючи на високий внесок у показник СС-ускладнень хворих із систолічним варіантом СН в обох групах, на момент завершення дослідження серед пацієнтів, які отримували еплеренон, у І групі значно рідше реєструвалися випадки повторних госпіталізацій із приводу НС ($p = 0,0267$) і декомпенсації СН ($p = 0,0107$), а також достовірно менша кількість пацієнтів померли з СС-причин (5,7 %, $p = 0,0295$) (табл. 3).

У ІІ групі хворих комплексна терапія з додаванням еплеренону супроводжувалася достовірно меншою частотою НС ($p = 0,033$), декомпенсації СН ($p = 0,037$) та випадків СС-смерті ($p = 0,015$). Частота повторних ІМ ($p = 0,168$; $p = 0,85$) і ГПМК ($p = 0,144$; $p = 0,16$) в обох групах на момент 30,6-місячного періоду суттєво не відрізнялася (табл. 3).

Аналіз прихильності до медикаментозного лікування в пацієнтів, які отримували еплеренон або базисну терапію, не засвідчив достовірних відмінностей у частоті застосування основних груп препаратів вторинної профілактики протягом 6 та 30,6 міс. після ІМ. Це надає переконливі підстави вважати, що позитивна динаміка рівня BNP та достовірний вплив на покращення віддаленого прогнозу хворих після ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ пов'язана з безпосереднім впливом еплеренону.

Таблиця 3

Частота кінцевих СС-точок протягом 30,6 міс. після ІМ ПШ під впливом еплеренону

Показник	І група		ІІ група	
	Еплеренон (n = 88)	Базисна терапія (n = 67)	Еплеренон (n = 31)	Базисна терапія (n = 22)
НС	22 (25 %)	28 (41,8 %)*	4 (12,9 %)	9 (40,9 %)*
Повторний ІМ	6 (6,8 %)	9 (13,4 %)	2 (6,5 %)	5 (22,7 %)
ГПМК	3 (3,4 %)	6 (8,9 %)	1 (3,2 %)	3 (13,6 %)
СС-смерть	5 (5,7 %)	11 (16,4 %)*	2 (6,5 %)	7 (31,8 %)*
СН	7 (7,9 %)	15 (22,4 %)*	2 (6,5 %)	6 (27,3 %)*

Примітка: * — різниця щодо величини показника порівняно з терапією еплереноном статистично значуща ($p < 0,05$).

Експериментально доведено, що еплеренон зменшує запальну реакцію в коронарних судинах і ризик подальшого розвитку інтерстиціального фіброзу, пригнічує оксидативний стрес, поліпшує ендотеліальну функцію, пригнічує агрегацію тромбоцитів і знижує вираженість ремоделювання шлуночків, що, у свою чергу, створює передумови для достовірного поліпшення клінічного перебігу постінфарктного періоду [10].

Позитивні результати впливу еплеренону на поліпшення прогнозу хворих протягом 13 міс. спостереження було доведено в клінічному дослідженні у пацієнтів із ІМ і відсутністю ознак СН. Застосування еплеренону достовірно знижувало ризик фатальних аритмій, розвиток систолічного варіанта СН ($ФВ \leq 40\%$), зменшувало частоту повторних госпіталізацій із приводу СН, знижувало СС-смертність протягом 13 міс. спостереження, що супроводжувалося достовірним зменшенням рівня BNP/NT-proBNP [6].

Це підтверджено і в нашому дослідженні, яке засвідчило, що застосування еплеренону у хворих із поєднаним ураженням ПШ та ЛШ асоціюється з достовірним зниженням концентрації BNP через 6 міс. лікування

та супроводжується достовірним покращенням віддаленого прогнозу таких хворих, що підтверджує доцільність застосування селективного антагоністу альдостерону в гострому періоді ІМ у цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

Застосування еплеренону в пацієнтів із ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ асоціюється з покращенням віддаленого прогнозу хворих, що відображається в зниженні частоти нестабільної стенокардії, прогресування СН та СС-смерті протягом $30,6 \pm 4,5$ міс. спостереження.

Рівень BNP, визначений через 6 міс. після ІМ ПШ, є додатковим прогностичним фактором ризику СН ФК ІІІ, госпіталізацій із приводу СН та повторних ІМ протягом 30,6 міс. після ІМ.

Під впливом еплеренону відбувається достовірне зниження концентрації BNP через 6 міс. після ІМ ПШ.

Зазначені позитивні ефекти селективного антагоніста альдостерону в зменшенні частоти СС-ускладнень у пацієнтів із ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ зумовлюють *перспективність* раннього призначення еплеренону в гострому періоді ІМ із метою покращення віддаленого прогнозу цієї категорії хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation / R. Bassan, A. Potsch, A. Maisel [et al.] // European Heart Journal. — 2005. — Vol. 26. — P. 234–240.
2. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study / G. Montalescot, B. Pitt, B. Lopez de Sa [et al.] // European Heart Journal. — 2014. — Vol. 33 (34). — P. 2295–2302.
3. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia / F. Beygui, J. P. Labbe, G. Cayla [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 167. — P. 73–79.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Steg, S. James, D. Atar [et al.] // European Heart Journal. — 2012. — Vol. 33. — P. 2569–2619.
5. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study / W. Iraqi, P. Rossignol, M. Angioi [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2471–2479.

6. Fard A. Natriuretic peptides, novel biomarkers, and the prediction of future events / A. Fard, A. Maisel // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34. — P. 419–421.

7. Impact on hospital mortality and morbidity of right ventricular involvement among patients with acute left ventricular infarction / A. Periera, R. Franken, S. Schwarzwälder [et al.] // *Sao Paulo Med J*. — 2006. — Vol. 124(4). — P. 186–191.

8. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and electrocardiographic variables associated with increased risk of complete atrioventricular block and mortality in patients with acute inferior myocardial infarction / B. Geyik, O. Ozdemir, D. Osmonov [et al.] // *Cardiol J*. — 2012. — Vol. 19 (5). — P. 479–486.

9. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction / A. Fazlinezhad, M. Khadem Rezaeian, H. Yousefzadeh [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. — 2011. — Vol. 5. — P. 77–83.

10. Prappa E. Eplerenone Survival Benefits in Heart Failure Patients Post-Myocardial Infarction / E. Prappa // *Hospital Chronicles*. — 2012. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 63–64.

11. Right Ventricular Involvement in either Anterior or Inferior Myocardial Infarction / F. Abtahi, M. Farmanesh, A. Moaref [et al.] // *International Cardiovascular Research Journal*. — 2016. — Vol. 10 (2). — P. 67–71.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА РЕФЛЕКСОТЕРАПІЇ

Зав. кафедри проф. Морозова О. Г.

тел. 725-06-21

Рефлексотерапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	20.03–19.04
Рефлексотерапія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	23.04–25.05
Рефлексотерапія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	02.10–01.11
Рефлексотерапія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	08.11–07.12

КАФЕДРА СЕКСОЛОГІЇ, МЕДИЧНОЇ ПСИХОЛОГІЇ, МЕДИЧНОЇ ТА ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Зав. кафедри проф. Кришталь Є. В.

тел. 725-06-76

Сексопатологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	30.05–29.06
Медична психологія (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)	30.05–29.06
Медична психологія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	30.05–29.06
Медична психологія (для лікарів лікувального профілю)	29.08–29.12
Сексопатологія (для психіатрів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, урологів)	29.08–29.12
Сексопатологія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	29.08–27.09
Медична психологія (для лікарів, які підтверджують звання лікар-спеціаліст)	28.09–29.10