

ВЛИЯНИЕ АГОМЕЛАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Т. М. Попонина^{1*}, К. И. Гундерина^{1,2}, Ю. С. Попонина^{1,2}, М. В. Солдатенко²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель: изучить изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром, и определить влияние антидепрессанта агомелатина на variability ритма сердца, качество сна в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 54 человека с острым коронарным синдромом и наличием тревожно-депрессивных расстройств. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома дополнительно назначался антидепрессант агомелатин 25 мг/сутки, 2-й группе — плацебо. В период госпитализации и через 6 мес. проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование показателей variability ритма сердца, контроль психического статуса, качества сна.

Результаты. У пациентов обеих исследуемых групп выявлена клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия, инсомния разной степени выраженности. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у всех пациентов определялось снижение уровня показателей variability ритма сердца. Через 6 мес. отмечено статистически значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии у пациентов на фоне приема агомелатина, нормализация сна, повышение показателей variability ритма сердца, в группе сравнения подобных изменений не выявлено.

Заключение. Дополнительное назначение агомелатина 25 мг/сутки пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесшим острый коронарный синдром, приводит к улучшению психического статуса, показателей variability сердечного ритма, нормализации сна. Отсутствие проаритмогенного эффекта агомелатина дает возможность корректировать тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, аффективные расстройства, variability ритма сердца, агомелатин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В. Влияние агомелатина на показатели variability ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 36–45. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45>

THE EFFECTS OF AGOMELATINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS WHO SUFFERED ACUTE CORONARY SYNDROME

T. M. Poponina^{1*}, K. I. Gunderina^{1,2}, Yu. S. Poponina^{1,2}, M. V. Soldatenko²

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Aim: to study the changes in heart rate variability (HRV) in patients with anxiety and depressive disorders who suffered acute coronary syndrome (ACS) and to determine the effects of antidepressant agomelatine on HRV and sleep quality during six-month follow up.

Material and Methods. The study included 54 people with ACS, anxiety, and depressive disorders. Patients were randomly assigned to two groups. Antidepressant agomelatine 25 mg/day was administered to patients of group 1 in addition to standard therapy for ACS; group 2 received placebo. Twenty four-hour Holter ECG monitoring, HRV study, mental status monitoring, and sleep quality assessment were performed during hospitalization and at six-month follow up.

Results. Patients of both groups had clinically significant anxiety, subclinical depression, and insomnia of varying severity. According to Holter monitoring data, all patients had decline in HRV parameters. After six months, anxiety and depression significantly improved in patients administered with agomelatine; these patients had sleep normalization and improved HRV. The comparison group did not have similar changes.

Conclusion. Additional administration of agomelatine 25 mg/day to patients with anxiety and depressive disorders after ACS resulted in improvement of mental status, heart rate variability, and sleep quality. Due to the absence of pro-arrhythmic effects, administration of agomelatine allows to correct anxiety-depressive disorders in patients with ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, affective disorders, heart rate variability, agomelatine

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V. The Effects of Agomelatine on Heart Rate Variability in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Who Suffered Acute Coronary Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 36–45. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45>

Введение

Несмотря на применение инвазивных и фармакологических методов лечения и профилактики острого коронарного синдрома (ОКС) [1, 2], смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как в России, так и в Европе сохраняет лидирующие позиции [3–5]. Установлено, что депрессивные расстройства наряду с избыточным весом, курением, дислипидемией связаны более чем с 90%-м риском возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) [6]. Российские многоцентровые исследования «КОМПАС» и «КООРДИНАТА» показали не только высокую распространенность, но и слабую выявляемость тревожно-депрессивных расстройств среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией [7, 8]. Установлено, что своевременно не диагностированные и не корригируемые тревожно-депрессивные расстройства у кардиологических больных способствуют возникновению повторных неблагоприятных коронарных событий в ближайшие 1–5 лет [9]. У 50–70% пациентов, поступивших в стационар с клиникой ОКС, выявлен текущий депрессивный эпизод [10]. У больных, страдающих аффективными расстройствами, установлено трехкратное повышение риска повторных коронарных событий в течение 24 мес. после перенесенного ОИМ [11, 12]. Лечение аффективных расстройств антидепрессантами у пациентов, перенесших ОКС, приводит к меньшему риску возникновения повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 8 лет [13].

В настоящее время основной гипотезой, объясняющей негативное влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца, является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатно-адреналовой, серотонинергической систем. Нарушение баланса данных структур способствует возникновению дислипидемии, артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, повышению агрегации тромбоцитов, активации провоспалительных ферментов [14].

Согласно проведенным исследованиям, аффективные расстройства сопровождаются дисбалансом между симпатической и парасимпатической нервными системами, что оказывает негативное влияние на вегетативную регуляцию сердца. Снижение уровня показателей variability ритма сердца (ВРС) сопровождается увеличением частоты первичных сердечно-сосудистых событий, внезапной сердечной смерти от злокачественной аритмии [15]. Кроме того, имеется тесная связь между депрессивными расстройствами и нарушениями сна. Частота встречаемости нарушений сна при аффективных расстройствах составляет 80–90%, а по данным полисомнографического исследования — до 100% [16]. Анализ 13 когортных исследований, включающий 122 501 респондента, страдающего бессонницей, выявил увеличение случаев сердечно-сосудистых событий на 45% по сравнению с людьми, не страдающими нарушениями сна [16]. С учетом тесной взаимосвязи депрессивного расстройства и нарушения сна остается актуальным подбор терапии, корригирующей оба эти расстройства.

Цель исследования: изучить изменения показателей ВРС у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших ОКС, и определить влияние антидепрессанта агомелатина на ВРС, качество сна в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы

Проведено пилотное рандомизированное сравнительное проспективное исследование, включающее пациентов с диагнозом ОКС (нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда с формированием патологического зубца Q — Q-ИМ и не Q-ИМ) с наличием аффективных расстройств. Критериями включения в исследование были наличие ОКС, симптомов депрессивного эпизода средней и легкой степени тяжести, генерализованного тревожного расстройства, тревожно-депрессивного расстройства по типу тревожно-депрессивной реакции,

синусового ритма по данным ЭКГ, подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая сопутствующая соматическая патология, тяжелая интоксикация, наличие когнитивных расстройств, ограничивающих контакт с пациентом, наличие признаков биполярной депрессии, фибрилляция предсердий в анамнезе, предшествующая терапия психотропными препаратами, а также отказ пациента от проведения необходимых исследований. Диагноз нестабильной стенокардии или ОИМ был выставлен на основании клиники, динамики ЭКГ, уровня кардиоспецифических ферментов, эхокардиографии (ЭхоКГ), данных коронарорентрокулографии. Оценка когнитивного статуса проводилась с помощью шкалы Mini-Mental State Examination. С целью выявления наличия симптомов тревоги и депрессии в качестве скрининга использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД). Так, из 250 поступивших в отделение пациентов с ОКС у 85 человек выявлены симптомы тревоги и депрессии [17]. Более детальная оценка степени выраженности тревоги и депрессии осуществлена с помощью шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Шихана. Оценка качества сна определялась с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна [18]. Все пациенты были осмотрены психиатром. В исследовании приняли участие 54 пациента, которые получали стандартную терапию ОКС: двойную дезагрегантную терапию — ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, низкомолекулярный гепарин-эноксапарин, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β -адреноблокаторы, при необходимости — нитраты, антагонисты кальциевых каналов. Методом закрытых конвертов пациенты 1-й группы были рандомизированы к приему агомелатина в дозе 25 мг/сутки, пациенты 2-й группы получали плацебо. Респондентам проводилась оценка психического статуса на 3–5-е сутки, холтеровское мониторирование ЭКГ — на 10–14-е сутки госпитализации и через 6 мес. Исследование проводилось с помощью аппаратов для холтеровского мониторирования «Schiller MT-100», данные обрабатывались с помощью программного обеспечения «Schiller». Анализировались следующие временные показатели: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; RMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN; ЦИ — циркадный индекс частоты сердечных сокращений (ЧСС) — отношение средней дневной к средней ночной ЧСС; продолжительность и дисперсию скорректированного интервала QT (QTc, dQTc соответственно), а также определяли градицию желудочковых нарушений ритма сердца.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA for Windows, ver 10.0. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии согласия с нормальным распределением данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Me (Q25 и Q75)]. В случае согласия с нормальным распределением результаты были представлены в виде среднего арифметического M и среднеквадратичного отклонения SD. Количественные признаки анализировались с помощью критериев Манна – Уитни, Вилкоксона, Стьюдента, качественные — с помощью критерия Фишера. Для определения связи между количественными величинами в случае отсутствия нормального распределения признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену, в случае нормального распределения — анализ по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих исследуемых групп были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Анкетирование с помощью шкалы Mini-Mental State Examination не выявило грубых когнитивных нарушений в обеих лечебных группах (в группе агомелатина 27,4 [27; 29] балла, в группе плацебо — 28,0 [27; 29] баллов; $p=0,31$).

Среди пациентов 1-й группы 19 человек (70,4%) перенесли ОИМ, из них Q-ИМ — 12 больших (44,4%), у 5 человек был диагностирован ИМ с элевацией сегмента ST (18,5%), 2 перенесли ИМ без зубца Q (7,4%), нестабильная стенокардия была выявлена у 8 респондентов (29,6%). У 12 пациентов (44%) течение ОИМ не сопровождалось клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности (Killip I), у 4 (14%) человек степень выраженности сердечной недостаточности соответствовала Killip II, у 1 пациента (3,7%) — Killip III. Случаев кардиогенного шока не было. Течение ОИМ у 3 человек (11%) осложнилось формированием острой аневризмы левого желудочка, у 3 пациентов (11%) — ранней постинфарктной стенокардией, у 1 больного (3,7%) — рецидивирующим течением ИМ, у 1 пациента сформировалась недостаточность митрального клапана 2-й ст.

В группе сравнения у 18 пациентов был диагностирован ОИМ (66,7%), из них Q-ИМ — у 7 человек (26%), с элевацией сегмента ST — у 3 (11,1%), ИМ без зубца Q — у 8 пациентов (29,6%), нестабильная стенокардия выявлена у 9 респондентов (33,3%). У 14 респондентов (51,8%) с ОИМ группы сравнения отсутствовала клиника сердечной недостаточности, у 1 пациента (3,7%) степень выраженности острой левожелудочковой недостаточности соответствовала Killip II, у 2 человек — Killip III. Течение ОИМ в группе сравнения осложнилось у 1 пациента формированием острой аневризмы левого желудочка (3,7%). Ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 1 больного (3,7%).

Согласно данным анкетирования с помощью ГШТД, у пациентов выявлены признаки клинически выраженной тревоги и субклинически выраженной депрессии (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Пол, м./ж., абс. (%)	12 (44,4%) / 15 (55,6%)	11 (40,7%) / 16 (59,3%)	1,0
Возраст (M±SD), лет	60,8±8,4	58,9±7,0	0,37
ИМТ (M±SD), кг	30,0±3,5	29,2±4,1	0,45
ИБС в анамнезе [Me (Q25; Q75)], лет	4,3±4,1 (2,0; 5,0)	4,2±4,1 (1;6,0)	0,87
ГБ [Me (Q25; Q75)], лет	9,3 [3,0; 12]	8,1 [2,5; 12]	0,74
СД в анамнезе, абс. (%)	7 (25,9%)	8 (29,6%)	0,82
НТГ в анамнезе, абс. (%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)	0,64
Дислипидемия, абс. (%)	27 (100%)	26 (99%)	1,0
Систолическое АД (M±SD), мм рт. ст.	146,5±19,1	144,0±15,9	0,97
Диастолическое АД (M±SD), мм рт. ст.	83,8±8,7	82,1±10,7	0,59
ЧСС (M±SD), уд./мин	74,6±12,3	78,8±14,4	0,23
Курение, абс. (%)	9 (33%)	10 (37%)	0,18
ПИКС в анамнезе, абс. (%)	10 (37%)	8 (29%)	0,37
ИМ, абс. (%)	19 (70,4%)	18 (66,7%)	0,82
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	8 (29,6%)	9 (33,3%)	0,64

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 2

Характеристика психического статуса исследуемых групп на момент рандомизации

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
ГШТД, тревога, баллов [Me (Q25; Q75)]	12,6 [10; 15]	11,6 [10; 12,5]	0,02
ГШТД, депрессия, баллов [Me (Q25; Q75)]	11,2 [10,0; 13,0]	9,4 [8,0; 11,0]	0,018
Шкала Бека, баллов [Me (Q25; Q75)]	26,5 [21; 30]	22,7 [19; 24]	0,004
Шкала Шихана, баллов [Me (Q25; Q75)]	60,4 [43; 80]	50 [38; 57]	0,04

Примечание: ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии, *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

В обеих лечебных группах определялась клинически выраженная тревога и депрессия по ГШТД, причем уровень тревоги и депрессии в 1-й группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (тревога по ГШТД, $p=0,02$; депрессия по ГШТД, $p=0,018$). При анализе данных анкетирования по шкале депрессии Бека как в группе агонелатина, так и в группе сравнения выявлена депрессивная симптоматика средней степени тяжести. Всем пациентам было проведено исследование качества сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. В обеих исследуемых группах пациенты отмечали затруднение засыпания, непродолжительный сон с частыми ночными пробуждениями, множественными сновидениями, неудовлетворенность качеством сна и пробуждения; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$), рисунок 1.

Согласно полученным результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, выполненного в стационаре,

у пациентов 1-й группы диагностирована суправентрикулярная экстрасистолия (одиночные суправентрикулярные экстрасистолы — 285 [25; 428] экстрасистол в сутки); у 13 пациентов выявлены редкие эпизоды коротких пробежек наджелудочковой тахикардии. В общем было диагностировано 212 [23; 396] желудочковых экстрасистол, преимущественно I градации по классификации В. Lown и М. Wolf — у 14 человек (51,8%), III градации — у 10 человек (37%), IV градации — у 4 пациентов (14,8%). У всех пациентов 2-й группы зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия (230 [78; 275] экстрасистол), статистически значимых различий с 1-й группой по количеству экстрасистол не выявлено: $p=0,39$; у 8 пациентов (29,6%) определялись эпизоды наджелудочковой тахикардии. У больных 2-й группы диагностировано 210 [13; 210] желудочковых экстрасистол, из них у 17 человек (63%) отмечалась желудочковая экстрасистолия I градации по В. Lown и М. Wolf, III градации — у 8 пациентов

(29%), IV градации — у 2 пациентов (7,4%). Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено, $p > 0,05$.

У всех пациентов обеих групп отмечалось снижение показателей ВРС как днем, так и в ночное время; статистически значимых различий между группами не определялось (табл. 3). Кроме того, выявлено снижение циркадного индекса (ЦИ) ЧСС. В 1-й группе ЦИ составил 1,18 [1,13; 1,22], во 2-й группе — 1,19 [1,09; 1,23], статистически значимых межгрупповых различий не выявлено: $p = 0,618$.

При межгрупповом сравнении статистически значимых изменений продолжительности QTc и удлинения dQTc как исходно, так и через 6 мес. не выявлено. Интер-

вал QTc на момент госпитализации в группе агомелатина составлял 397 [374; 432] мс, в группе сравнения — 408 [389; 432] мс, $p = 0,42$. Через 6 мес. продолжительность QTc в группе агомелатина составила 408 [396; 438] мс, в группе плацебо — 410 [390; 429] мс, $p = 0,94$, что свидетельствует об отсутствии проаритмогенного действия агомелатина. При индивидуальном анализе выявлено, что исходно у 1 больного 1-й группы продолжительность QTc была равна 453 мс, через 6 мес. сохранялось удлинение интервала QTc до 461 мс, что сопровождалось наличием желудочковой экстрасистолии III градации и развитием повторного Q-ИМ. В группе сравнения на момент

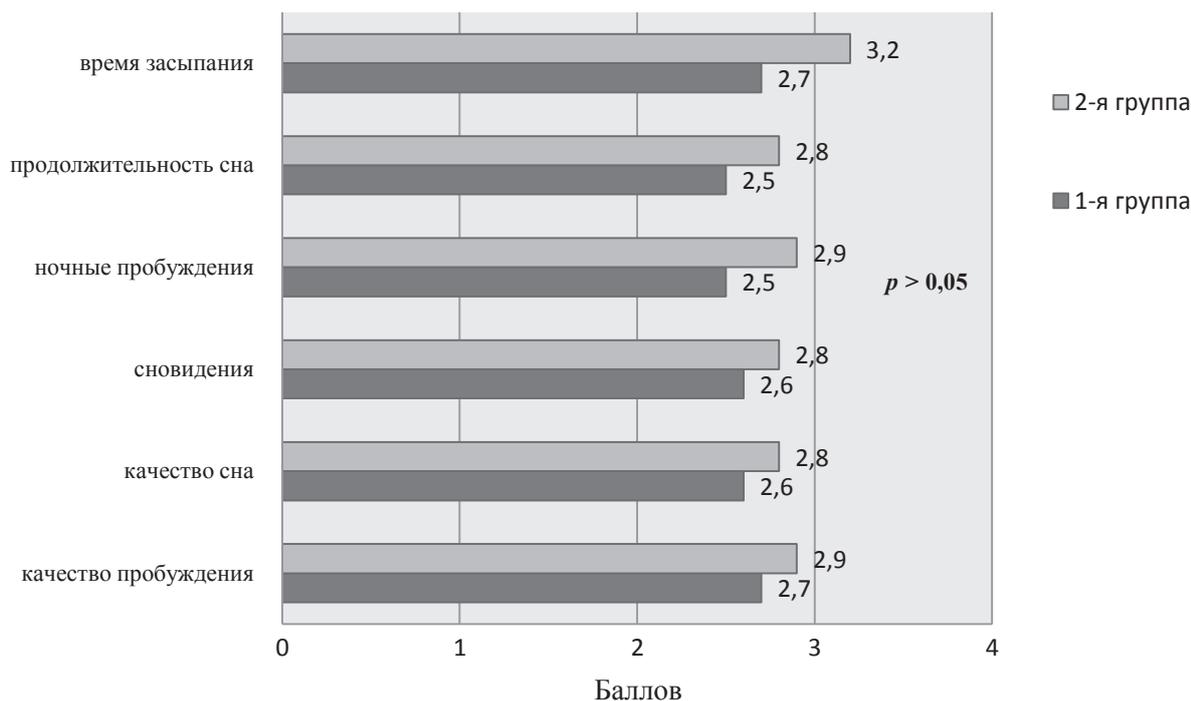


Рис. 1. Качество сна в исследуемых группах на момент рандомизации

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки, 2-я группа — группа сравнения. p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 3

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов обеих исследуемых групп на госпитальном этапе

Показатели	День		p	Ночь		p	Сутки		p
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
SDNN, мс	92,6 [83; 100]	95,5 [90; 104]	0,42	84,0 [78; 94]	87,9 [81; 96]	0,1	88,8 [83; 98]	94,5 [90; 100]	0,04
SDANNi, мс	77,3 [69; 85]	81,3 [75; 92]	0,11	65,8 [56; 73]	73,4 [59; 86]	0,05	75,1 [67; 81]	82,9 [76; 94]	0,009
SDNNi, мс	40,7 [33; 46]	41,6 [33; 50]	0,38	39,2 [34; 43]	40,7 [35; 45]	0,10	40,3 [35; 45]	41,9 [32; 49]	0,15
rMMSD, мс	23,1 [18; 28]	25,3 [20; 31]	0,25	21,4 [18; 26]	22 [17; 27]	0,81	24,2 [20; 29]	25,5 [20; 31]	0,50
pNN 50, %	2,5 [1,5; 3,4]	2,3 [1,4; 3,4]	0,09	2,12 [1,2; 2,9]	2,1 [1,2; 3,1]	0,35	2,3 [1,4; 3,3]	2,4 [1,5; 3,5]	0,24

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения. SDNN — (мс) стандартное отклонение всех интервалов. SDANNi — (мс) стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. rMMSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами. pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN, p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

госпитализации удлинение QTc выявлено также у одного пациента, а через 6 мес. — у 2 пациентов до 455 [451; 459] мс, причем желудочковая экстрасистолия III градации была выявлена у обоих пациентов, из них один пациент был госпитализирован с прогрессирующей стенокардией, второй умер от повторного ОИМ.

Через 6 мес. лечения агомелатином по результатам анкетирования отмечалась положительная динамика в виде статистически значимого снижения уровня тревоги и депрессии: по ГШТД уровень тревоги снизился до 10,7 [10; 15] балла, $p=0,001$; депрессии — до 9,5 [8,0; 11,0] балла, $p=0,012$. По шкале Бека уровень депрессии снизился до 22,8 [8,0; 20] балла, $p=0,001$, уровень тревоги по шкале Шихана составил 26,1 [16; 30] балла, $p=0,001$. Во 2-й группе психический статус оставался неизменным: по ГШТД сохранился высоким уровень тревоги 11,5 [11; 13] балла, $p=0,07$, депрессии — 9,5 [8,0; 11,0] балла, $p=0,6$. По шкале Бека уровень депрессии был 23 [19; 25] балла, $p=0,6$, уровень тревоги по шкале Шихана — 50 [40; 59] баллов, $p=0,4$.

Через 6 мес. пациенты 1-й группы отмечали улучшение качества сна: сократилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, сократилась частота ночных пробуждений, улучшилось качество сна и пробуждения. В группе плацебо качество сна оставалось по-прежнему неудовлетворительным (рис. 2).

При сравнении данных холтеровского мониторинга ЭКГ, проведенного через 6 мес., у пациентов 1-й группы наблюдалось уменьшение частоты возникновения суправентрикулярной экстрасистолии (одиночные суправентрикулярные экстрасистолы — 196 [80; 319] экстрасистол в сутки); у 9 пациентов (33%) выявля-

ны редкие эпизоды коротких пробежек наджелудочковой тахикардии; отмечалось уменьшение числа (до 31,2 [5; 32], $p=0,000023$) и градации желудочковых экстрасистол: были зафиксированы желудочковые экстрасистолы преимущественно I градации по классификации В. Lown и М. Wolf — у 19 человек (70%), III градации — у 8 человек (29,6%). Исчезли парные и групповые желудочковые экстрасистолы. Через 6 мес. во 2-й группе зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия (152 [20; 254] одиночные суправентрикулярные экстрасистолы, $p=0,70$). У 11 пациентов определялись эпизоды наджелудочковой тахикардии (40,7%). Отмечалось увеличение количества желудочковых экстрасистол, повышение их градации. Диагностировано 264 [10; 290] желудочковых экстрасистол, причем у 15 человек (55%) отмечалась желудочковая экстрасистолия I градации по Lown, у 10 пациентов (37%) — III градации по Lown, у 2 пациентов (7,4%) — желудочковая экстрасистолия IV градации по Lown. Через 6 мес. наблюдения выявлены статистически значимые различия временных показателей ВРС: в 1-й группе отмечалось увеличение всех показателей, в то время как в группе сравнения подобных изменений установлено не было (табл. 4).

В группе агомелатина определялось повышение уровня показателей ЦИ по сравнению с исходом (исход 1,18 [1,13; 1,22], через 6 мес. 1,28 [1,21; 1,33]; $p=0,000001$), во 2-й группе статистически значимых изменений ЦИ не выявлено (исход ЦИ 1,19 [1,09; 1,23], через 6 мес. — 1,17 [1,11; 1,21], $p=0,844$), при межгрупповом сравнении определялась статистически значимая разница ЦИ через 6 мес. (1-я группа — ЦИ 1,28 [1,21; 1,33], 2-я группа — ЦИ 1,17 [1,1; 1,21], $p=0,000042$).

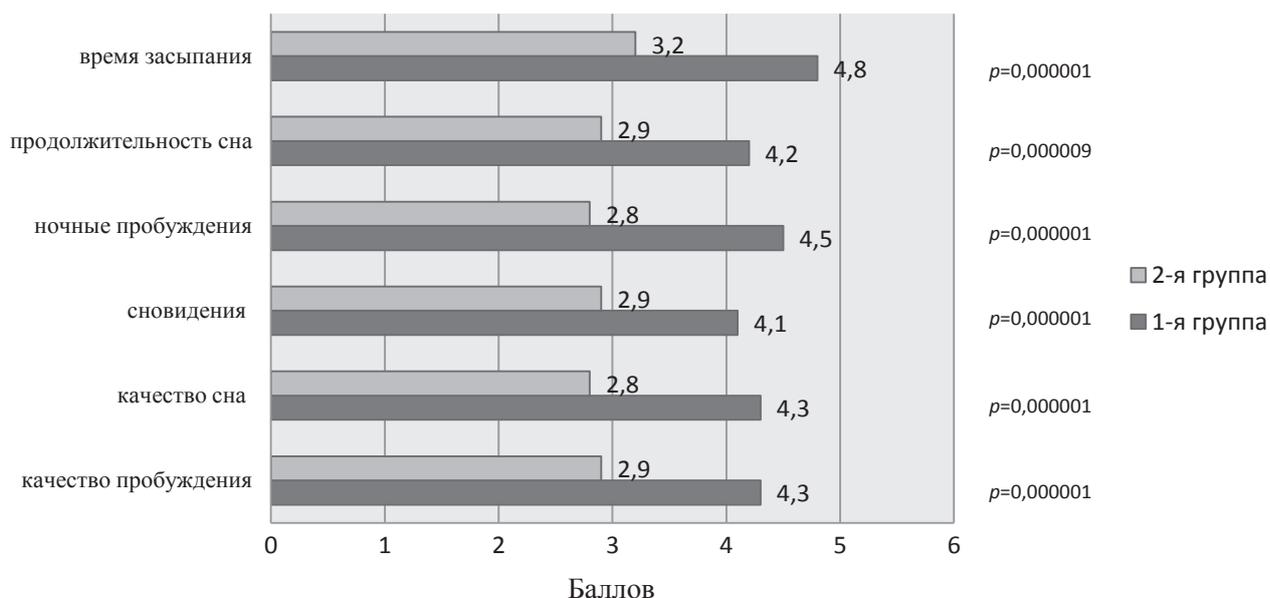


Рис. 2. Качество сна в исследуемых группах через 6 мес. наблюдения

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения, p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 4

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов обеих исследуемых групп через 6 мес.

Показатели	День			Ночь			Сутки		
	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
SDNN, мс	120,2 [113; 125]	97,9 [93; 105]	<0,0001	121,6 [116; 127]	86 [79; 94]	<0,0001	120,2 [112; 126]	94,7 [89; 102]	<0,0001
SDANNi, мс	102,5 [97; 110]	82,5 [74; 92]	<0,0001	102,6 [94; 109]	75,5 [63; 87]	<0,0001	103,2 [96; 110]	84,8 [72; 95]	0,000001
SDNNi, мс	65,6 [59; 74]	42,9 [35; 50]	<0,0001	59 [54; 67]	45,7 [37; 54]	0,000156	61,2 [55; 68]	38,7 [31; 45]	<0,0001
rMMSD, мс	35,9 [31; 42]	26,8 [23; 31]	0,000012	38 [34; 45]	25 [20; 35]	<0,0001	35 [31; 41]	25,5 [21; 29]	0,000007
pNN 50, %	3,8 [2,9; 4,7]	2,1 [1,5; 2,5]	<0,0001	4,4 [3,6; 5,2]	2,0 [2,4; 2,6]	<0,0001	4,3 [3,7; 5,1]	2,1 [1,6; 2,7]	<0,0001

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения. SDNN — (мс) стандартное отклонение всех интервалов. SDANNi — (мс) и стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. rMMSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами. pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN. *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

При анализе частоты приема нитроглицерина в группе агомелатина 9 человек (33%) не пользовались нитратами, 18 человек (67%) в среднем принимали до 4 таблеток, 19 человек (70%) вызывали скорую медицинскую помощь в связи с затяжными ангинозными приступами (в среднем 3 случая). В группе сравнения 4 человека (15%) не принимали нитраты, 23 человека (85%) принимали нитроглицерин. 21 человек (78%) вызывал скорую медицинскую помощь — 2,6 случаев.

Через 6 мес. в группе дополнительного приема агомелатина снизилась частота ангинозных приступов и приема нитратов — 13 человек (48%) принимали нитроглицерин, в среднем до 1,6 таблетки, 11 человек вызывали скорую медицинскую помощь (41%), в среднем 1,8 случая. В группе сравнения — 23 человека принимали нитроглицерин (85%), 26 человек (96%) вызывали скорую медицинскую помощь, в среднем 3,8 случая.

Через 6 мес. наблюдения в группе агомелатина у 1 пациента был зарегистрирован повторный ОИМ (3,7%), 2 случая (7,4%) госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, было выполнено 2 неотложных эндоваскулярных реваскуляризации миокарда, 1 аортокоронарное шунтирование, случаев смерти от сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было. В группе сравнения через 6 мес. 1 больной умер от повторного ИМ; 9 пациентов (33%) были госпитализированы с клиникой прогрессирующей стенокардии, 2 пациентам (7,4%) было выполнено аортокоронарное шунтирование, 4 пациентам (14,8%) — эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Статистически значимых различий по частоте возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, рецидивов стенокардии, потребности в проведении неотложной операции реваскуляризации миокарда) между группами не выявлено ($p=0,49$; $p=0,64$; $p=1,0$; $p=1,0$; $p=0,82$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа у пациентов 1-й группы выявлена отрицательная корреляция между частотой обращения в скорую медицинскую помощь по поводу затяжных ангинозных болей и показателями

BPC (SDNN мс, $r=-0,78$; $p=0,00001$; SDANNi мс, $r=-0,66$; $p=0,000142$; SDNNi мс, $r=-0,42$; $p=0,028$; rMMSD мс, $r=-0,609$; $p=0,000745$; pNN 50 %, $r=-0,65$; $p=0,00019$). Также выявлена отрицательная корреляция между частотой госпитализации и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,527$; $p=0,004$; rMMSD мс, $r=-0,400$; $p=0,03$); между частотой потребности в проведении экстренной повторной реваскуляризации миокарда и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,418$; $p=0,029$; rMMSD мс, $r=-0,38$; $p=0,049$).

В группе сравнения выявлена отрицательная корреляция между частотой обращения в скорую медицинскую помощь и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,616$; $p=0,0006$; SDANNi мс, $r=-0,422$; $p=0,02$; SDNNi мс, $r=-0,56$; $p=0,0019$; rMMSD мс, $r=-0,422$; $p=0,028$; pNN 50%, $r=-0,57$; $p=0,0018$). Также выявлена отрицательная корреляция между частотой экстренной повторной реваскуляризации миокарда и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,53$; $p=0,004$; SDNNi мс, $r=-0,58$; $p=0,0014$; rMMSD мс, $r=-0,53$; $p=0,004$).

Корреляция между частотой возникновения повторного ОИМ и смерти в обеих исследуемых группах не выявлена ввиду малой выборки.

Обсуждение

Согласно данным литературы, снижение BPC, удлинение интервала QTc и dQTc на фоне ОИМ объясняется изменением геометрии полостей сердца из-за возникновения зон некротизированного или ишемизированного миокарда. Вовлечение в патологический процесс кардио-кардиальных, симпато-симпатических и симпато-вагальных рефлексов, механическое растяжение чувствительных окончаний стимулируют афферентную симпатическую импульсацию, что приводит к усилению симпатического и ослаблению вагусного влияния на синусовый узел [18]. Симпатическое влияние снижает порог фибрилляции желудочков, что приводит к повышению риска возникновения желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, внезапной смерти [19]. Кроме того, анализ данных BPC в ночное время выявил низкий

уровень показателей, косвенно характеризующих влияние парасимпатического звена вегетативной нервной системы на сердце (rMSSD, pNN50). По данным литературы, в период сна отмечается повышение влияния вагуса на сердечно-сосудистую систему, что выражается в снижении артериального давления, ЧСС, температуры тела. В нашем исследовании мы рассмотрели изменения ВРС в ночное время у пациентов с разной степенью выраженности инсомнии. Вероятно, нарушение сна способствует смещению симпато-вагального баланса в сторону симпатической активации и ослаблению парасимпатического влияния на сердечно-сосудистую систему. В литературе есть данные о том, что повышение симпатической активности во время быстрого сна сопровождается учащением случаев ИМ, внезапной сердечной смерти, пароксизмов фибрилляции предсердий, случаев срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов [20].

Результаты проведенного нами пилотного исследования показали, что нарушения сна, часто сопровождающие аффективные расстройства, оказывают дополнительно негативное влияние на течение нестабильной стенокардии, ОИМ. Выявленные нами среди пациентов с ОКС и тревожно-депрессивными расстройствами отрицательные корреляционные связи между показателями ВРС и частотой обращения в скорую медицинскую помощь по поводу затяжных ангинозных болей, частотой госпитализаций, потребностью в проведении экстренной повторной реваскуляризации миокарда подтверждают данные многочисленных исследований, что риск повторных коронарных событий выше у данного контингента пациентов, чем среди пациентов без клиники аффективных расстройств.

Заключение

Применение агомелатина в дозе 25 мг/сутки у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших ОКС, снижает уровень тревоги и депрессии, улучшает качество сна, способствует нормализации показателей ВРС не только днем, но и в ночное время суток, не влияет на продолжительность интервала QTc и dQT. Отсутствие проаритмогенного эффекта агомелатина у пациентов с ОКС позволяет широко использовать этот препарат среди данной группы больных. Отсутствие протромботического потенциала, показанного нами ранее [21], способность агомелатина в достижении нормализации концентрации общего фибриногена и растворимого фибрин-мономерного комплекса плазмы крови в более короткие сроки также свидетельствует о безопасности назначения агомелатина пациентам с ОКС.

Литература

- Марков В. А., Максимов И. В., Рябов В. В., Репин А. Н., Вышлов Е. В., Попонина Т. М., Сулова Т. Е., Сыркина А. Г., Балахонова М. В., Демьянов С. В., Крылов А. Л., Антипов С. И., Попонина Ю. С., Кистенева И. В., Панфилова Е. В., Зимина Н. Н., Штатолкина М. А. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 22(3): 10–15.
- Попонина Т. М., Капилевич Н. А., Кистенева И. В., Марков В. А., Новицкий В. В. Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2004; 19(4): 52–56.
- Умершие по основным классам причин смерти. В кн.: Здравоохранение в России 2017. М.: Росстат; 2017: 29–31.
- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5–10.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact-sheet no. 310. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Updated May 2018.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
- Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смудевич А. Б., Дробижев М. Ю., Шальнова С. А., Погосова Г. В. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48–54.
- Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Ромасенко Л. В., Деев А. Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47(3): 28–37.
- Wu Q., Kling J. M. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.
- Huffman J. C., Mastromauro C. A., Sowden G. L., Wittmann C., Rodman R., Januzzi J. L. A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes. *Psychosomatics*. 2011; 52(1): 26–33. DOI: 10.1016/j.psych.2010.11.021.
- Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Thombs B. D., van Melle J. P., de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2011 May-Jun; 33(3): 203–216. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007.
- Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Anselmino M., Carney R. M., Denollet J., Doyle F., Freedland K. E., Grace S. L., Hosseini S. H., Lane D. A., Pilote L., Parakh K., Rafanelli C., Sato H., Steeds R. P., Welin C., de Jonge P. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2013 Aug; 203(2): 90–102. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.111195.
- Kim J. M., Stewart R., Lee Y. S., Lee H. J., Kim M. C., Kim J. W., Kang H. J., Bae K. Y., Kim S. W., Shin I. S., Hong Y. J., Kim J. H., Ahn Y., Jeong M. H., Yoon J. S. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 24; 320(4): 350–358. DOI: 10.1001/jama.2018.9422.
- Васюк Ю. А., Лебедев А. В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3: 41–51.
- Alvares G. A., Quintana D. S., Hickie I. B., Guastella A. J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar; 41(2): 89–104. DOI: 10.1503/jpn.140217.
- Полуэктов М. Г., Лященко Е. А. Расстройства сна при депрессии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 31: 20–27.
- Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Марков В. А. Оценка психического статуса и его коррекция агомелатином у больных острым коронарным синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(6): 48–53.

18. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009; 6(4): 21–32.
19. Beinart R., Zhang Y., Lima J. A., Bluemke D. A., Soliman E. Z., Heckbert S. R., Post W. S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Nov 18–25; 64(20): 2111–2119. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.039. Epub 2014 Nov 10.
20. Mansukhani M. P., Shihan W., Virend K. Sleep, death, and the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015 Sep; 309(5): 739–749. DOI: 10.1152/ajpheart.00285.2015.
21. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Влияние агонелатина на состояние плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(7): 1414–1419.
10. Huffman J. C., Mastromauro C. A., Sowden G. L., Wittmann C., Rodman R., Januzzi J. L. A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes. *Psychosomatics*. 2011; 52(1): 26–33. DOI: 10.1016/j.psych.2010.11.021.
11. Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Thombs B. D., van Melle J. P., de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2011 May-Jun; 33(3): 203–216. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007.
12. Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Anselmino M., Carney R. M., Denollet J., Doyle F., Freedland K. E., Grace S. L., Hosseini S. H., Lane D. A., Pilote L., Parakh K., Rafanelli C., Sato H., Steeds R. P., Welin C., de Jonge P. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2013 Aug; 203(2): 90–102. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.111195.
13. Kim J. M., Stewart R., Lee Y. S., Lee H. J., Kim M. C., Kim J. W., Kang H. J., Bae K. Y., Kim S. W., Shin I. S., Hong Y. J., Kim J. H., Ahn Y., Jeong M. H., Yoon J. S. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 24; 320(4): 350–358. DOI: 10.1001/jama.2018.9422.
14. Vasyuk Y. A., Lebedev A. V. Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007; 3: 41–51 (In Russ).
15. Alvares G. A., Quintana D. S., Hickie I. B., Guastella A. J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar; 41(2): 89–104. DOI: 10.1503/jpn.140217.
16. Poluektov M. G., Lyashenko Y. A. Sleep disorders under depression. *Effective pharmacotherapy*. 2014; 31: 20–27 (In Russ).
17. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Марков В. А. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12(6): 48–53 (In Russ).
18. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use. *J. Annaly Aritmologii*. 2009; 6(4): 21–32 (In Russ).
19. Beinart R., Zhang Y., Lima J. A., Bluemke D. A., Soliman E. Z., Heckbert S. R., Post W. S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Nov 18–25; 64(20): 2111–2119. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.039. Epub 2014 Nov 10.
20. Mansukhani M. P., Shihan W., Virend K. Sleep, death, and the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015 Sep; 309(5): 739–749. DOI: 10.1152/ajpheart.00285.2015.
21. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Effect of agomelatine on plasma hemostasis in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders. *J. Clinical Medicine*. 2015; 1(7): 1414–1419 (In Russ).

References

1. Markov V. A., Maximov I. V., Ryabov V. V., Repin A. N., Vyshlov E. V., Poponina T. M., Suslova T. E., Syrkina A. G., Balakhonova M. V., Demyanov S. V., Krylov A. L., Antipov S. I., Poponina Yu. S., Kisteneva I. V., Panfilova E. V., Zimina N. N., Shtatolkina M. A. New points of view acute coronary syndrome treatment. *The Siberian Medical Journal*. 2007; 22(3): 10–15 (In Russ).
2. Poponina T. M., Kapilevich N. A., Kisteneva I. V., Markov V. A., Novitsky V. V. Antiaggregant influence on platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *The Siberian Medical Journal*. 2004; 19(4): 52–56 (In Russ).
3. Deaths by main classes of death causes. In: *Health Care in Russia 2017*. M.: Rosstat; 2017: 29–31.
4. Oganov R. G., Maslenikova G. Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11(1): 5–10 (In Russ).
5. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact-sheet no. 310. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Updated May 2018.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
7. Oganov R. G., Olbinskaya L. I., Smulevich A. B., Drobizhev M. YU., Shalnova S. A., Pogosova G. V. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004; 1: 48–54 (In Russ).
8. Chazov E. I., Oganov R. G., Pogosova G. V., Shalnova S. A., Deev A. D. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA). *Kardiologiya*. 2007; 47(3): 28–37 (In Russ).
9. Wu Q., Kling J. M. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.

Поступила 17.09.2018
Received September 17.2018

Сведения об авторах

Попонина Татьяна Михайловна*, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Гундерина Ксения Ивановна, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Information about the authors

Poponina Tatiana M.*, Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University, Russian Academy of Sciences.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Gunderina Kseniya I., Cardiologist of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Poponina Yuliya S., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University; Cardiologist of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Soldatenko Mikhail V., Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.