

**И.А.Козлов**

# **Септическая кардиопатия: *мифы и реальность***

**МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского**





**сепсис**

**больной**

# Мифы о септической кардиопатии

**Частота СКП**

**Проявления СКП**

**Причины СКП**

**Прогностическая  
роль СКП**

**Лечение СКП**

...

REVIEW ARTICLE

CRITICAL CARE MEDICINE

Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., *Editors*

Severe Sepsis and Septic Shock

Derek C. Angus, M.D., M.P.H., and Tom van der Poll, M.D., Ph.D.



*Дерек Ангус*

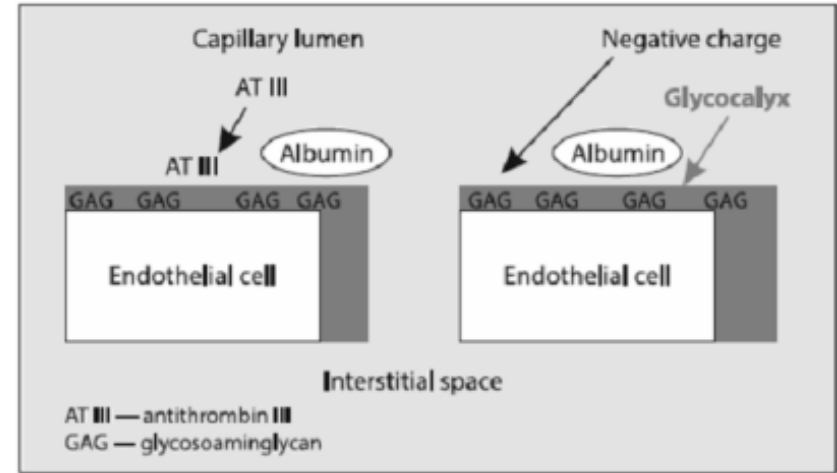


*Том ван дер Полл*

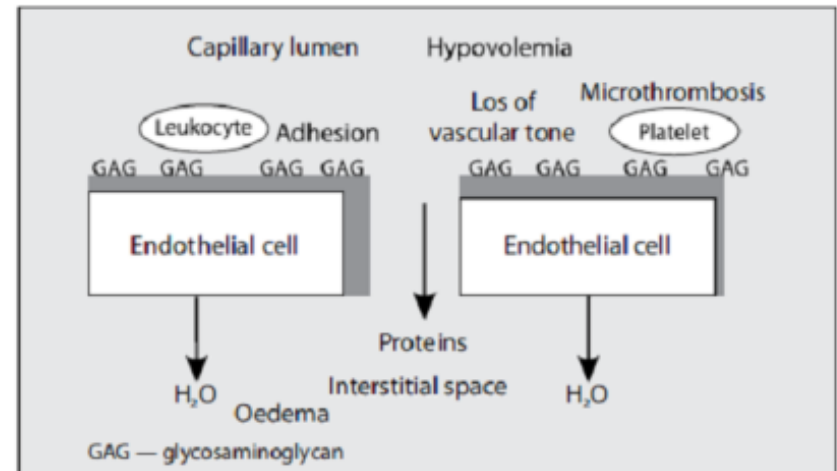
**Сепсис – один из старейших и  
самый «неуловимый»  
синдром в медицине ...**

# Этиопатогенез сепсиса

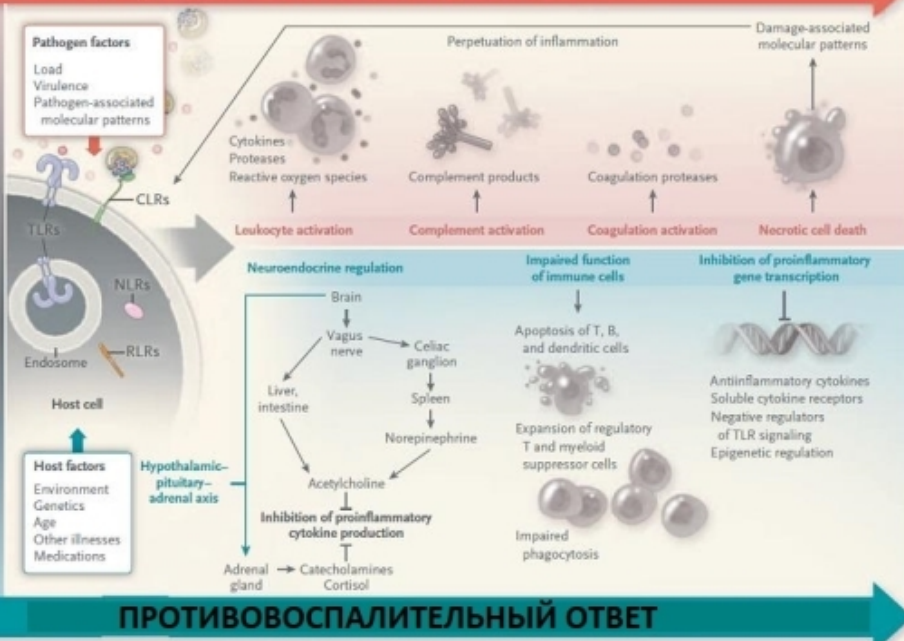
## Эндотелиальный гликокаликс в норме



## Эндотелиально-гликокаликсные нарушения при сепсисе

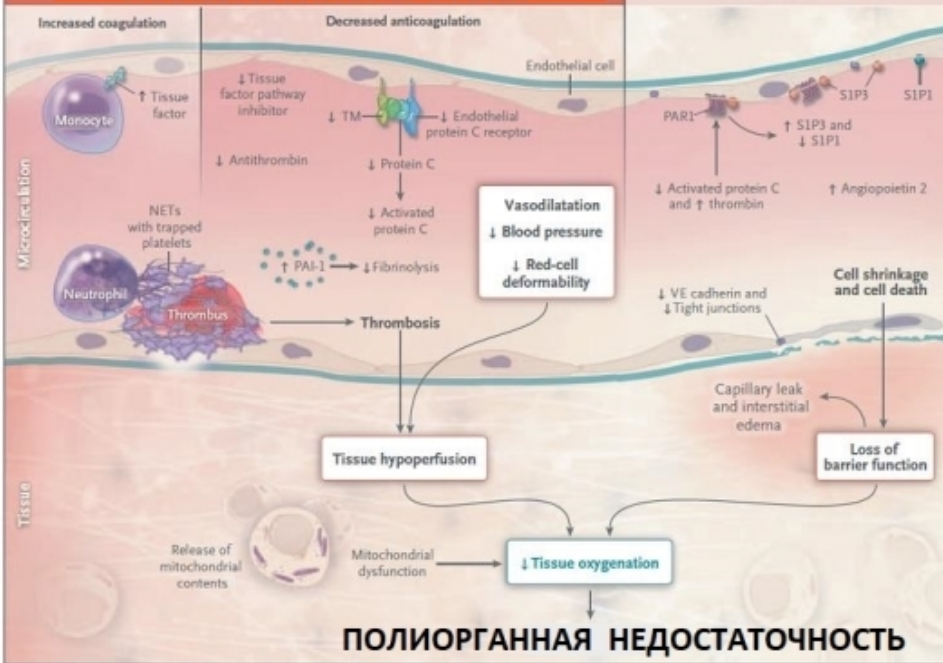


## ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ



## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

## ТКАНЕВАЯ ГИПОПЕРФУЗИЯ



# Традиционный взгляд на гемодинамику при сепсисе

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Table 1.** Diagnostic Criteria for Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock.\*

Sepsis (documented or suspected infection plus  $\geq 1$  of the following)†

General variables

Fever (core temperature.  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )

Hemodynamic variables

## Гемодинамические изменения.

Артериальная гипотензия (систолическое АД  $< 90$  мм рт.ст., среднее АД  $< 70$  мм рт.ст. ...)

Повышенная сатурация смешанной венозной крови ( $> 70\%$ )

**Повышенный сердечный индекс ( $> 3,5$  л/мин/м<sup>2</sup>)**



Surviving Sepsis Campaign:  
International Guidelines for Management  
of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes<sup>1\*</sup>, Laura E. Evans<sup>2</sup>, Waleed Alhazzani<sup>3</sup>, Mitchell M. Levy<sup>4</sup>, Massimo Antonelli<sup>5</sup>, Ricard Ferrer<sup>6</sup>, Anand Kumar<sup>7</sup>, Jonathan E. Sevransky<sup>8</sup>, Charles L. Sprung<sup>9</sup>, Mark E. Nunnally<sup>2</sup>, Bram Rochwerf<sup>2</sup>, Gordon D. Rubenfeld<sup>10</sup>, Derek C. Angus<sup>11</sup>, Djillali Annane<sup>12</sup>, Richard J. Beale<sup>13</sup>, Geoffrey J. Bellingham<sup>14</sup>, Gordon R. Bernard<sup>15</sup>, Jean-Daniel Chiche<sup>16</sup>, Craig Coopersmith<sup>8</sup>, Daniel P. De Backer<sup>17</sup>, Craig J. French<sup>18</sup>,

Seitar  
Dilip P  
John J  
Sange  
Ander  
Christ  
B. Tayl  
Janice

1. We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate

## G. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

1. Рекомендуем норадреналин в качестве вазопрессора выбора (сильная рекомендациям, умеренное качество доказательств).
2. ...
3. ...
4. ...
5. Предлагаем использовать добутамин у больных со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватную инфузионную терапию и использование вазопрессорных агентов (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

**B**





# Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets

Канада, 2016

Jean P. Gelinas, MD<sup>a</sup>, James A. Russell, MD<sup>a,b,\*</sup>

## *Recommendation for Clinical Practice*

### KEYWORDS

**Мы рекомендуем норадреналин в качестве вазопрессора первой линии, а адреналин или вазопрессин в качестве вазопрессоров второй линии**

## *Recommendation for Clinical Practice*

**Добутамин (или другой инотропный агент, такой как милринон) необходим у меньшинства больных, которые имеют левожелудочковую дисфункцию в течение септического шока**



## REVIEW

## Open Access

Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE



**Миокардиальная дисфункция может присутствовать у 15% больных с септическим шоком и более часто встречается при наличии сопутствующей сердечной патологии.**

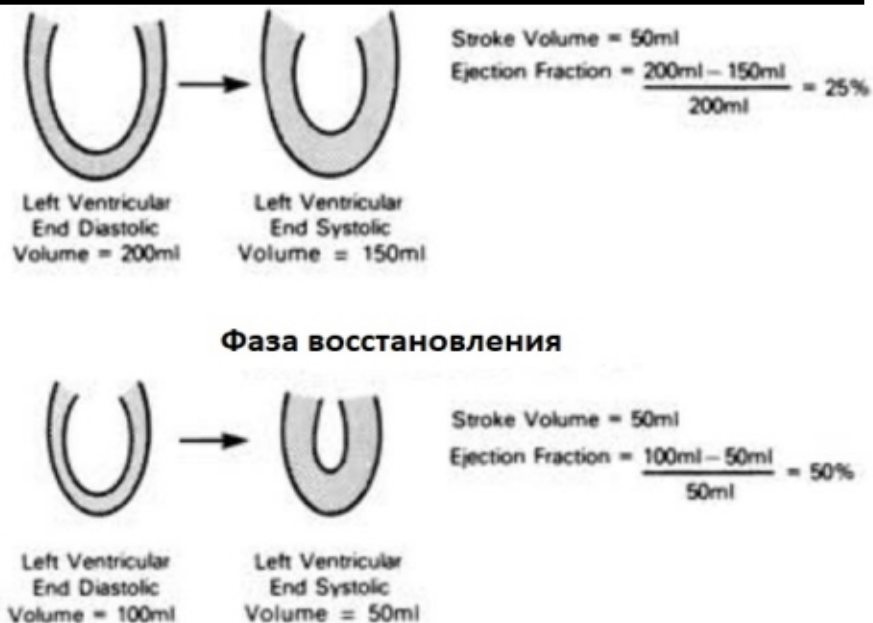
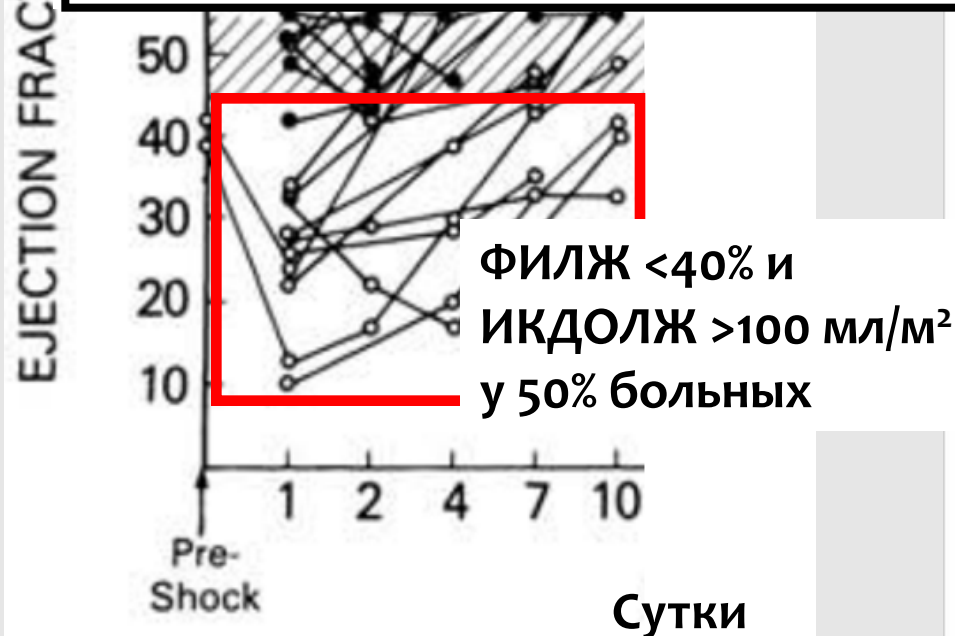
# Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock

MARGARET M. PARKER, M.D.; JAMES H. SHELHAMER, M.D.; STEPHEN L. BACHARACH, Ph.D.;  
MICHAEL V. GREEN, M.S.; CHARLES NATANSON, M.D.; TERRI M. FREDERICK, B.S.N.; BARBARA A.  
DAMSKE, R.N.; and JOSEPH E. PARRILLO, M.D.; Bethesda, Maryland

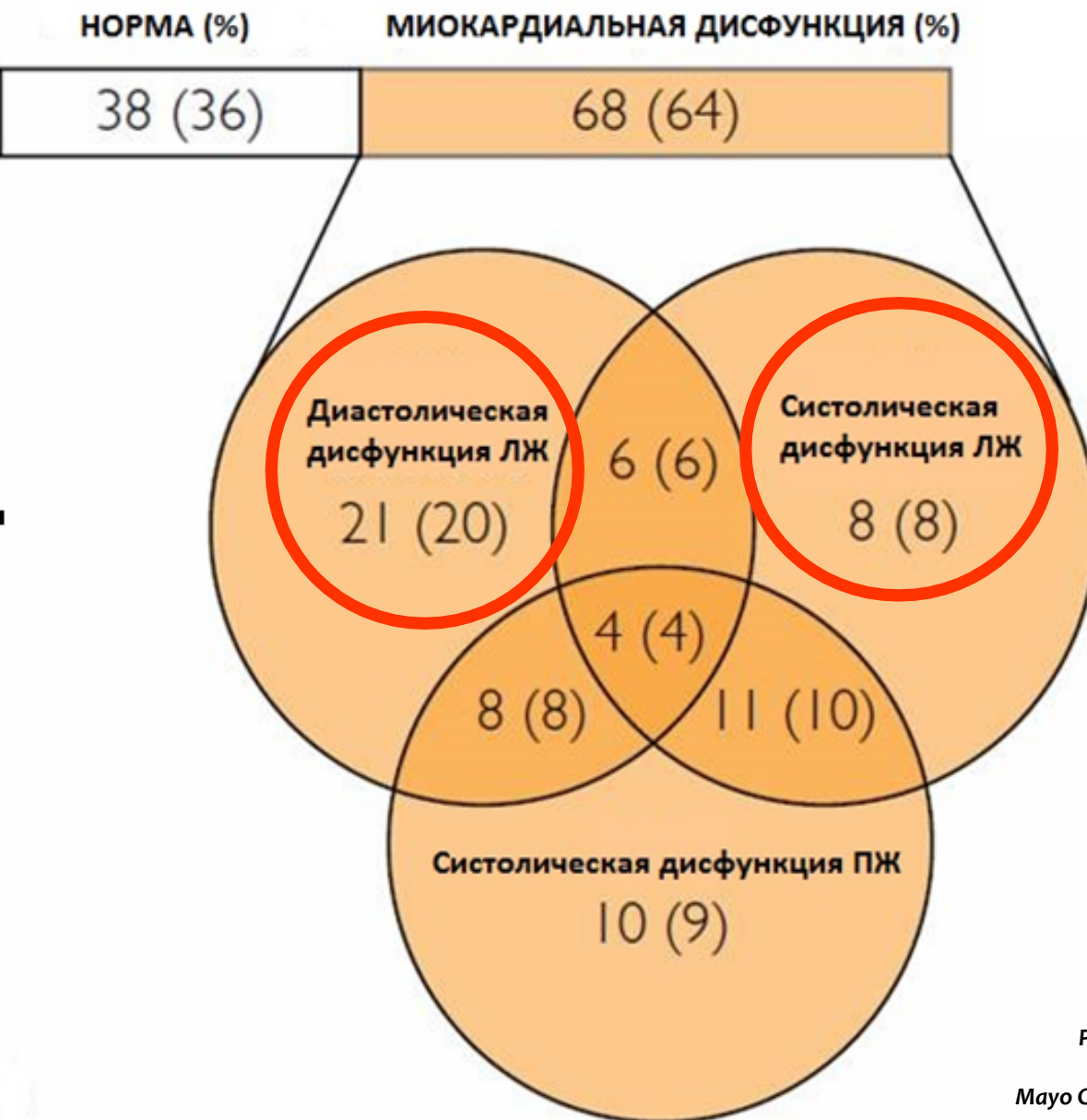


Изменение объемов ЛЖ  
и ФИЛЖ в зависимости

## Радионуклидная вентрикулография!



Всего больных n=106



## Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock

Juan N. Pulido, MD; Bekele Afessa, MD; Mitsuru Masaki, MD, PhD; Toshinori Yuasa, MD, PhD; Shane Gillespie, DO; Vitaly Herasevich, MD, PhD; Daniel R. Brown, MD, PhD; and Jae K. Oh, MD

**64 %**  
**больных с сепсисом**  
**имеют признаки**  
**дисфункции миокарда**

## The Septic Heart

### Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications

Lukas Martin, MD; Matthias Denwall, MD; Sura Al Zoubi; Elisabeth Zechendorf; Daniel A. Reuter, MD; Chris Thiemeermann, PhD; and Tobias Schuerholz, MD



**Септическая кардиопатия - синдром острой сердечной дисфункции, связанный с сепсисом и не связанный с ишемией и имеющий один или более из следующих признаков:**

- (1) дилатация ЛЖ с нормальным или сниженным давлением наполнения;**
- (2) сниженная сократимость миокарда;**
- (3) дисфункция левого или/и правого желудочка (систолическая или/и диастолическая) с неадекватной реакцией на инфузию**

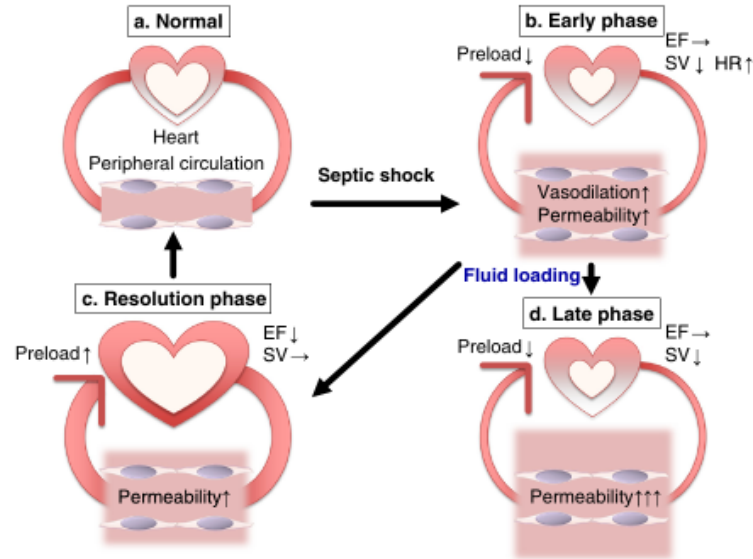
REVIEW

Open Access



# Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management

Yasuyuki Kakihana<sup>1\*</sup>, Takashi Ito<sup>1,2</sup>, Mayumi Nakahara<sup>3</sup>, Keiji Yamaguchi<sup>1</sup> and Tomotsugu Yasuda<sup>1</sup>



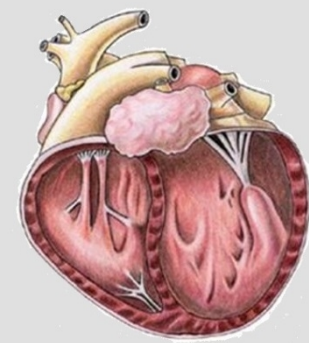
«Снижение ФИЛЖ (<45%) и дилатация ЛЖ при сепсисе – благоприятная адаптационная реакция кровообращения, указывающая на оптимизацию преднагрузки ЛЖ и отражающая возрастающий приток крови к сердцу на фоне уменьшающейся капиллярной утечки ...»





## Дилатация левого желудочка ...?

Определение: дилатация ЛЖ – ИКДО ЛЖ  $> 75$  мл/м<sup>2</sup>



### КДО ЛЖ при снижении ФИЛЖ:

- Частота ИКДО ЛЖ  $> 75$  мл/м<sup>2</sup> – 11% больных
- Значения ИКДО ЛЖ  $61 \pm 17$  -  $76 \pm 18$  мл/м<sup>2</sup>

Собственные данные:

**Выраженная дилатация ЛЖ при сепсисе встречается редко ...**

Etchecopar-Chevreuil C. et al. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. Intensive Care Med. 2008; 34(2):250-256. doi: 10.1007/s00134-007-0929-z.

Jardin F. et al. Sepsis-related cardiogenic shock. Crit Care Med. 1990; 18(10):1055-1060. doi: 10.1097/00003246-199010000-00001.

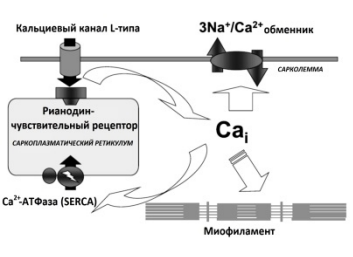
Jardin F. et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. Chest. 1999; 116(5):1354-1359. doi: 10.1378/chest.116.5.1354.

Vieillard-Baron A. et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. Anesthesiology. 2001; 94(3):400-406. doi: 10.1097/00000542-200103000-00007.

Vieillard-Baron A. et al. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(11):1270-1276. doi: 10.1164/rccm.200306-816CC.

**Снижение сократимости  
миокарда при сепсисе  
высокововероятно**





# Дисрегуляция $Ca^{2+}$ -связанных внутриклеточных процессов:

- нарушение функции кальциевых каналов L-типа
- ингибирование  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  обменника, обеспечивающего транспорт  $Ca^{2+}$  через сарколемму
- снижение активности  $Ca^{2+}$ -активизируемой АТФазы (SERCA-насос), обеспечивающей реабсорбцию  $Ca^{2+}$  в депо саркоплазматического ретикулума
- нарушение функции рианодин-чувствительных каналов саркоплазматического ретикулума с повышением диастолической утечки  $Ca^{2+}$



# Чувствительность миофиламентов к $Ca^{2+}$ :

✓ при легких формах сепсиса снижается  
за счет гиперфосфорилирования сТ1

✓ при тяжелых формах сепсиса может  
повышаться вследствие нарушения  
окислительно-восстановительных  
процессов

SHOCK, Vol. 43, No. 1, pp. 3-15, 2015

## *Review Article*

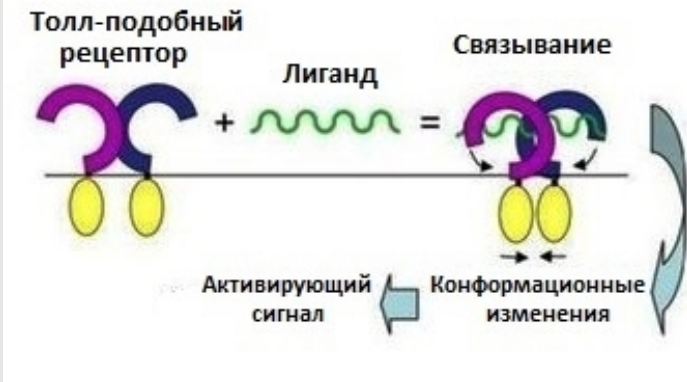
### DYSREGULATION OF INTRACELLULAR CALCIUM TRANSPORTERS IN ANIMAL MODELS OF SEPSIS-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Ion A. Hobai,<sup>\*†</sup> Jessica Edgecomb,<sup>\*</sup> Kara LaBarge,<sup>\*</sup> and Wilson S. Colucci<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Cardiovascular Medicine Section, Department of Medicine, Boston University Medical Center; and

<sup>†</sup>Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital,  
Boston, Massachusetts

# Лиганды



**РАМР – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны:**  
*структурные компоненты микроорганизмов (липополисахарид и т.д.)*

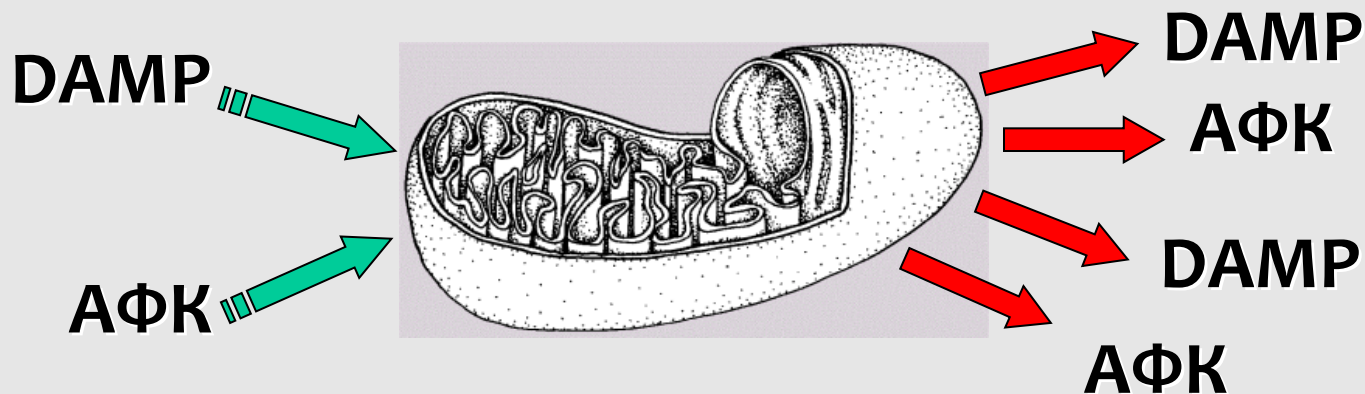


**DAMP – опасность (повреждение)-ассоциированные молекулярные паттерны:**  
*гепарансульфат, гистоны, мтДНК, цитохром С, АФК и др.*

# Митохондрии – «объект» и «субъект» септической кардиопатии

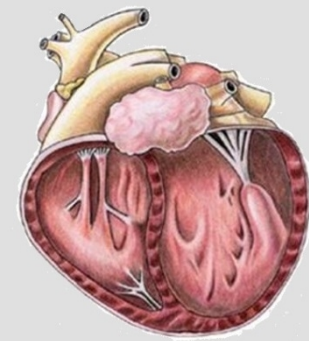
Патогенез митохондриальной дисфункции:

- **прямое повреждающее действие АФК (оксидативный дистресс) и различных DAMP**
- **подавление генов, транскрибирующих митохондриальные белки**
- **гормональный дисбаланс («синдром низкого Т3»)**





## Дилатация левого желудочка с нормальным или сниженным давлением наполнения ...?



✓ При сепсисе не обнаружены морфологические изменения миокарда, характерные для миогенной дилатации сердца, которая может протекать с нормальным КДД ЛЖ (ЗДЛА)

При септической кардиопатии описано нормальное ЗДЛА:  $11 \pm 5$  -  $14,1 \pm 1,7$  мм рт.ст.

✓ Давление наполнения левого желудочка повышено в меньшей степени, чем это характерно для сниженной сократимости ...

Bouhemad B. et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. Crit Care Med. 2008; 36(3):766-774. doi: 10.1097/CCM.0B013E31816596BC.

Bouhemad B. et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. Crit Care Med. 2009; 37(2):441-447. doi: 10.1097/CCM.0b013e318194ac44.

Jardin F. et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. Chest. 1999; 116(5):1354-1359. doi: 10.1378/chest.116.5.1354.

Parker M.M. et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med. 1984; 100(4):483-490. doi: 10.7326/0003-4819-100-4-483.

Poelaert J. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. Intensive Care Med. 1997; 23(5):553-60. doi: 10.1007/s001340050372.

**Реализация закона Франка-Старлинга при сепсисе**

**Возможно сохранение  
нормального уровня ЗДЛА,  
несмотря на  
снижение инотропизма**



***Септическая кардиопатия –  
это персистирующее нарушение функции  
миокарда с комплексным этиопатогенезом,  
сохраняющееся после нормализации  
волемического статуса и характеризующееся  
не только уменьшением  
сократительных свойств кардиомиоцитов,  
но и нарушением регуляторных эффектов  
преднагрузки и постнагрузки***

# Методы диагностики септической кардиопатии



- **Эхокардиография**
- **Биомаркеры**  
(тропонин, натрийуретические пептиды)
- **Инвазивный мониторинг ЦГД**
- **Оценка транспорта  $O_2$**
- **Клинические признаки (ЭКГ и др.)**



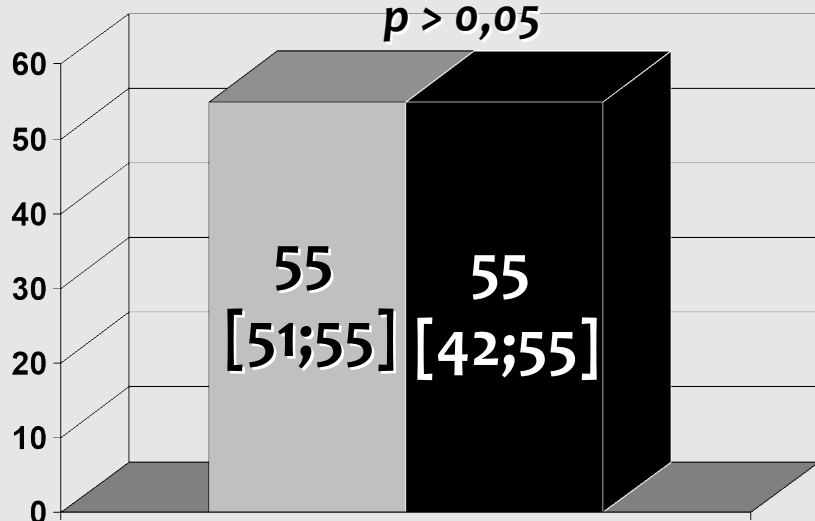
# Стандартная трансторакальная эхокардиография

## Предикторная значимость в отношении летальности

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
ФИЛЖ	0,9672	0,8959 - 1,0442	0,3948
ИКДОЛЖ	0,9953	0,9461 - 1,0472	0,8572
ИКСОЛЖ	1,0235	0,9482 - 1,1048	0,5528

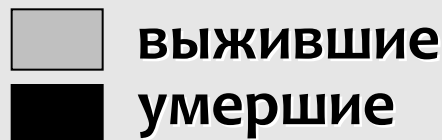
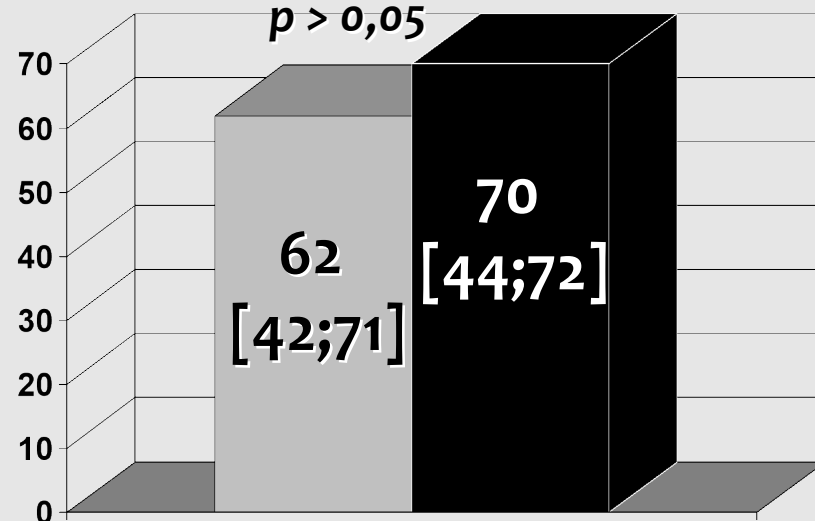
### ФИЛЖ, %

$p > 0,05$



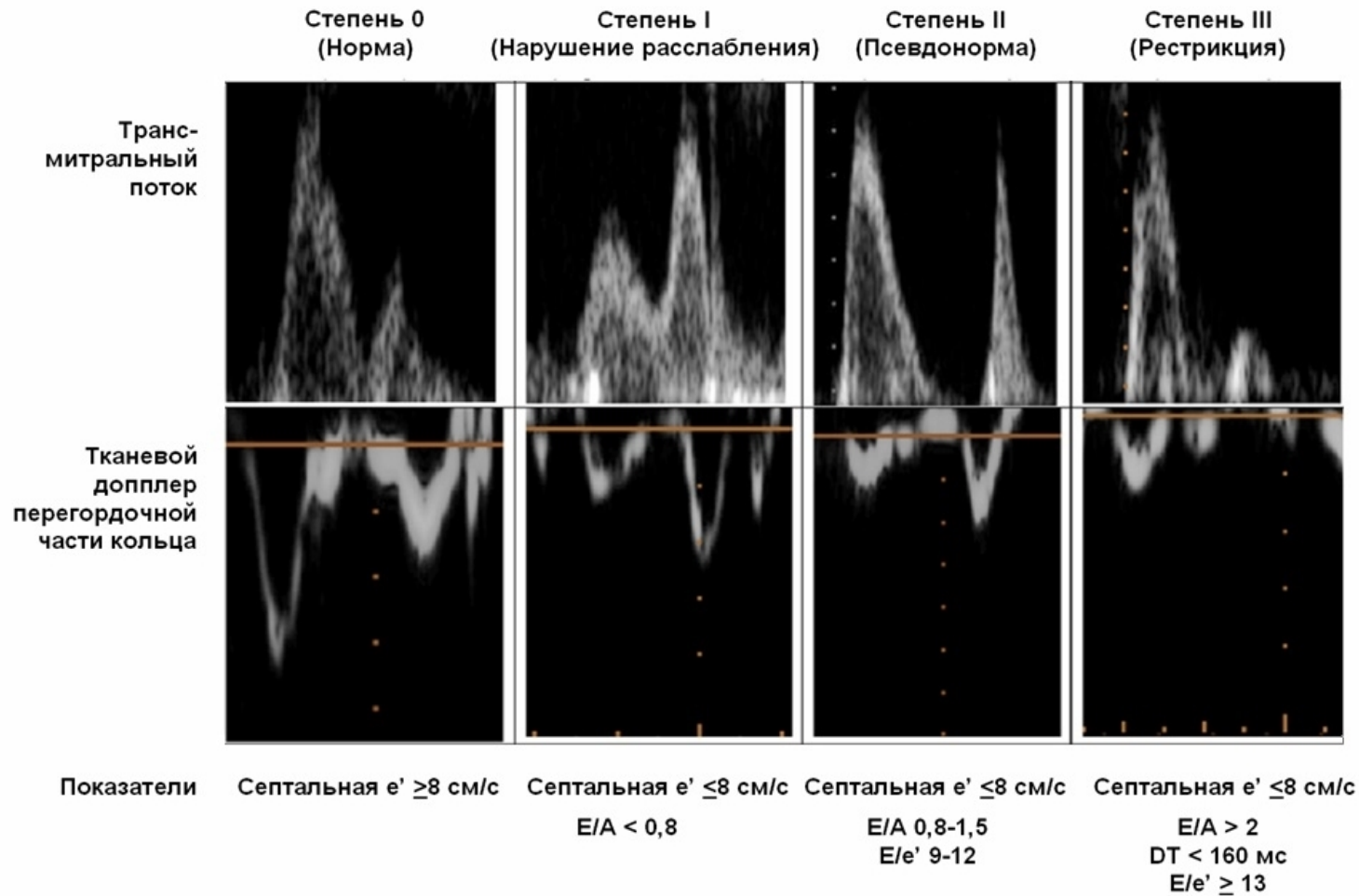
### ИКДОЛЖ, мл/м<sup>2</sup>

$p > 0,05$



Собственные данные (n=25)

# Диастолическая дисфункция при сепсисе



Rev Bras Ter Intensiva. 2015;27(4):333-339

ORIGINAL ARTICLE

## Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock

*Valor prognóstico da disfunção ventricular diastólica em pacientes com sepse grave e choque séptico*

Gustavo Rolando<sup>1,2</sup>, Emilio Daniel Valenzuela Espinoza<sup>3</sup>, Emelin Avid<sup>4</sup>, Sebastián Welsh<sup>5</sup>, Juan Del Pozo<sup>6</sup>, Alejandro Rizzo Vazquez<sup>7</sup>, Yanina Arzani<sup>8</sup>, Fabio Daniel Mesevicius<sup>9</sup>, Arnaldo Dubier<sup>9</sup>

Med Intensiva. 2016;40(8):499-510



ELSEVIER

medicina *intensiva*

[www.elsevier.es/medintensiva](http://www.elsevier.es/medintensiva)



REVIEW

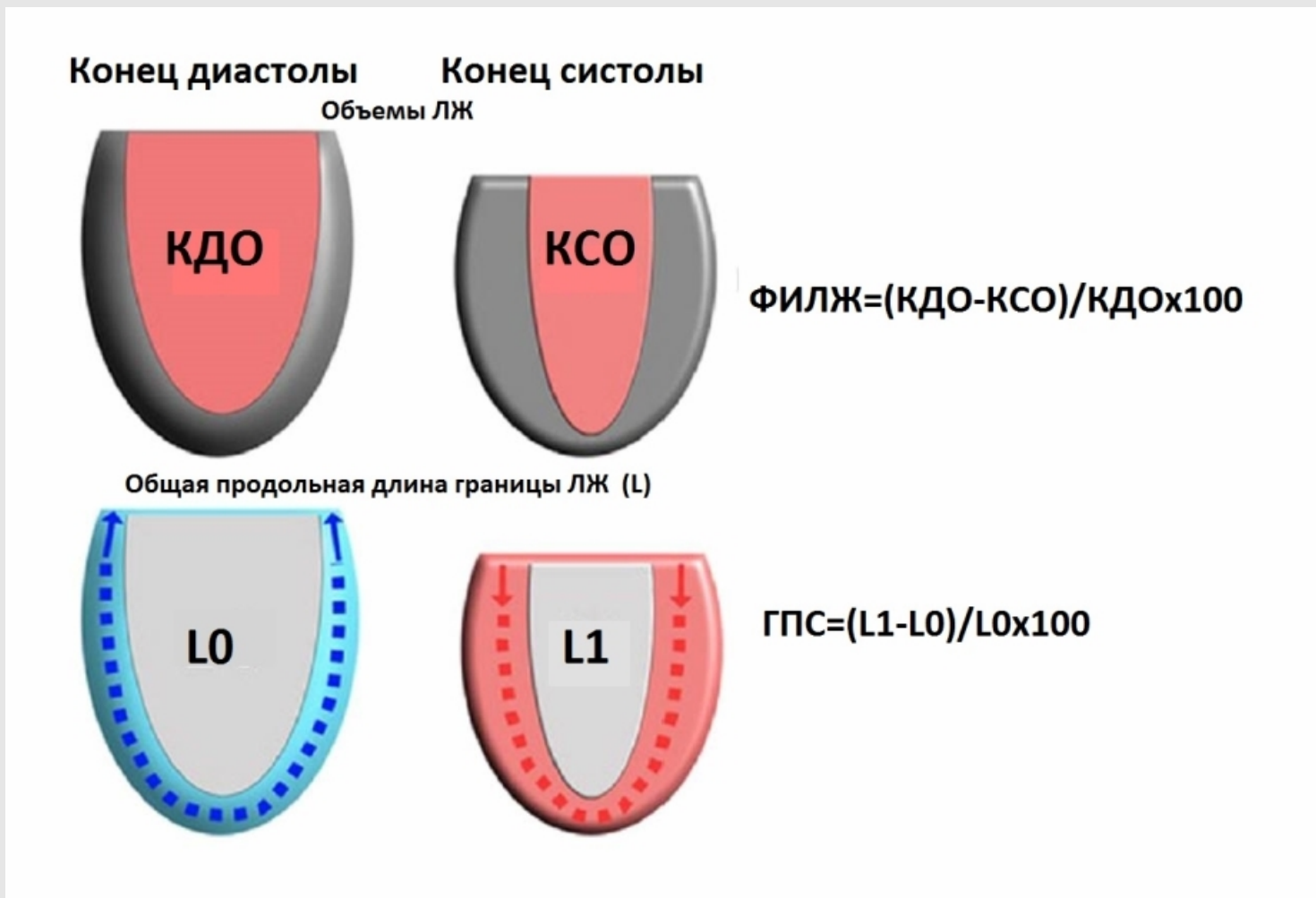
Diastolic dysfunction in the critically ill patient

J.C. Suárez, P. López, J. Mancebo, L. Zapata\*



# Глобальная продольная деформация (стрейн) левого желудочка:

оценка общей продольной длины границы левого желудочка



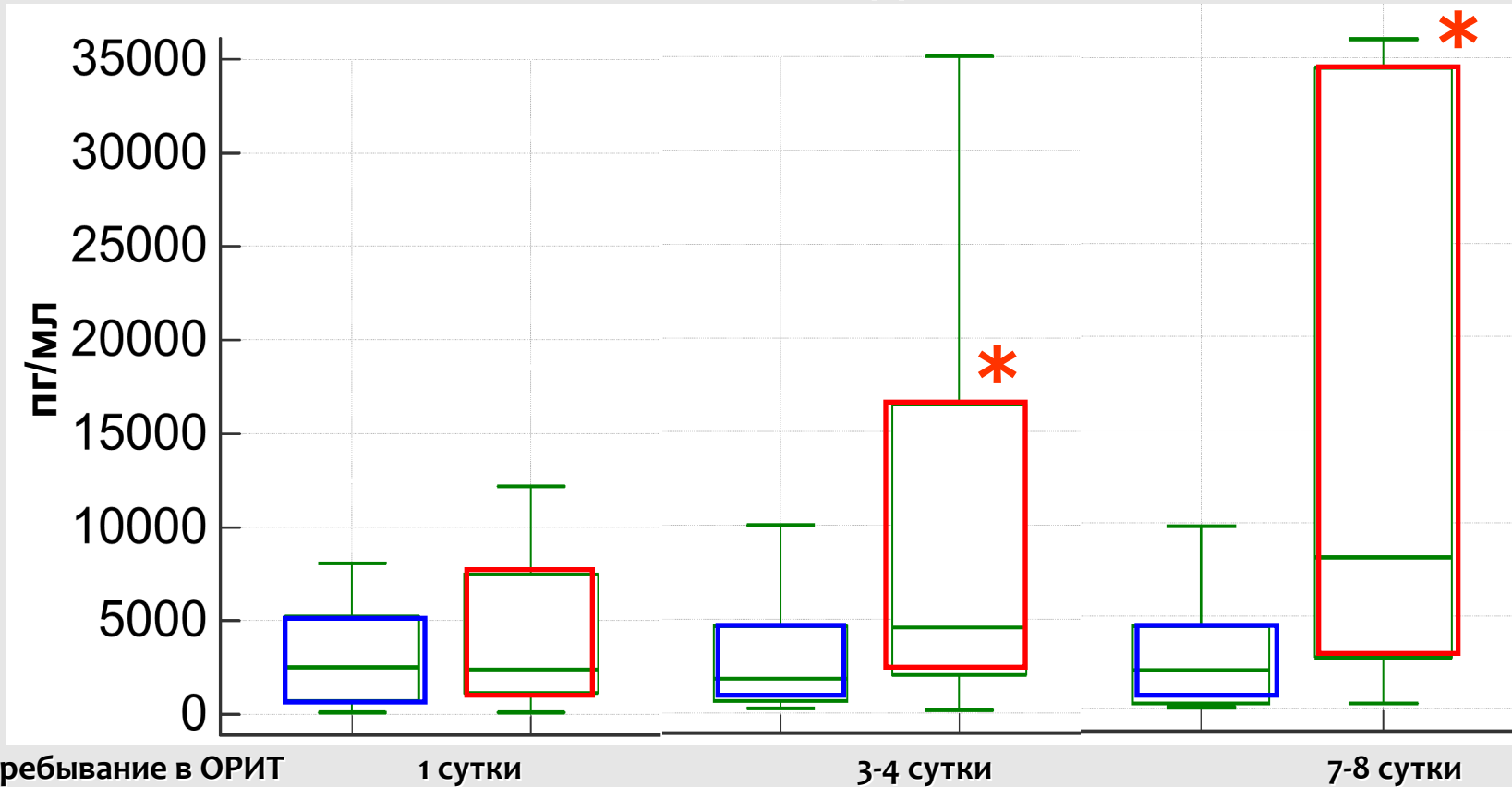
**Увеличивается число работ, посвященных специальным ЭхоКГ-показателям, позволяющим выявить ранние признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда при сепсисе, которые имеют неблагоприятное прогностическое значение**

# Методы диагностики септической кардиопатии



- **Эхокардиография**
- **Биомаркеры**  
(тропонин, натрийуретические пептиды)
- **Инвазивный мониторинг ЦГД**

# NT-proBNP у выживших и умерших больных с абдоминальным сепсисом



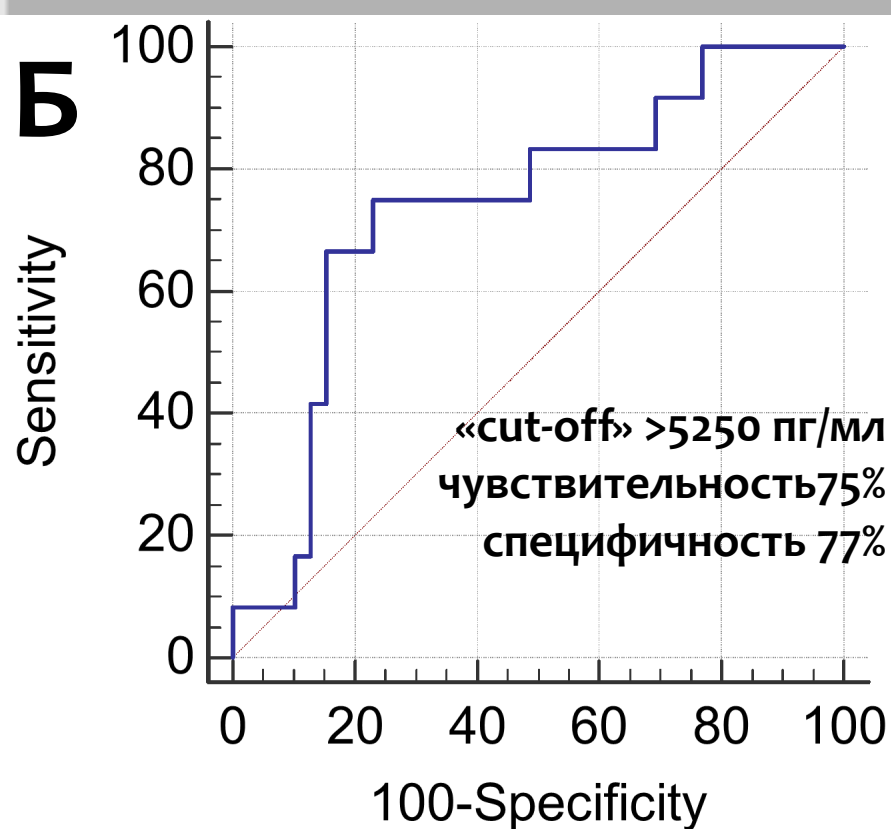
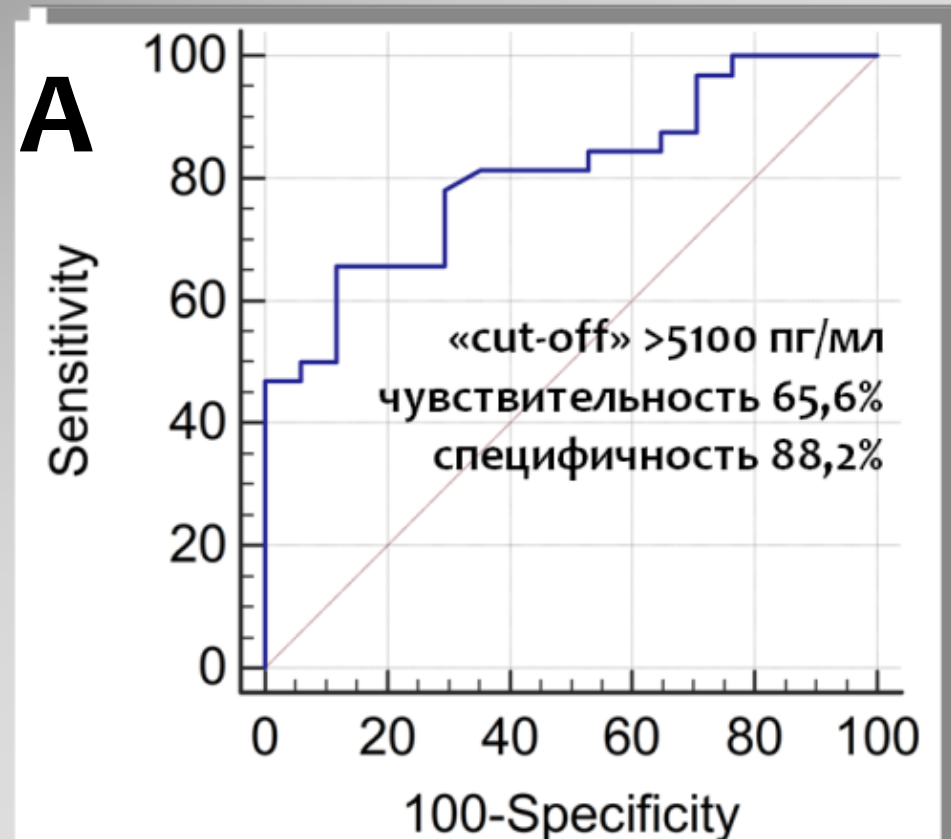
Пребывание в ОРИТ	1 сутки	3-4 сутки	7-8 сутки	
Выжившие	2500 [702; 5097,5]	1800 [763,75; 4530]	2100 [317; 4380]	пг/мл
Умершие	2400 [1180; 7390]	4560 [22220; 16300]	8140 [2887,5; 34256]	
$P_{\text{Манна-Уитни}}$	0,481	0,0149	0,0005	

Собственные данные (n=51)

# Прогностическая способность NT-proBNP в отношении летальности (А) и потребности в инотропах (Б) при абдоминальном сепсисе

NT-proBNP на 7-8-е сутки в ОРИТ  
OR-1,0002; 95%ДИ-1,0000-1,0004; P=0,0001  
AUC =0,806 (p<0,0001)

Потребность в инотропах  
(шкала IS) на 3-4-е сутки в ОРИТ  
OR-1,0001 95%ДИ-1,0000-1,0003 P=0,0278  
AUC =0,739 (P=0,0046)



# Методы диагностики септической кардиопатии



- **Эхокардиография**
- **Биомаркеры**  
(тропонин, натрийуретические пептиды)
- **Инвазивный мониторинг ЦГД**

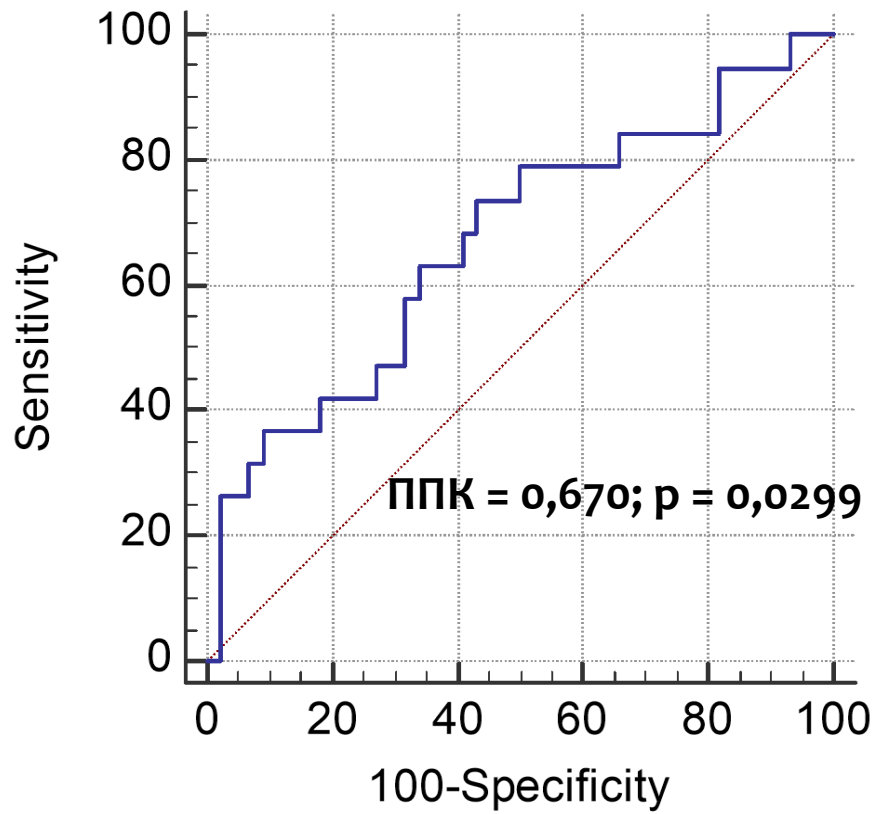


# РАННИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

И. А. КОЗЛОВ<sup>1,2</sup>, И. Н. ТЮРИН<sup>2,3</sup>, С. А. РАУТБАРТ<sup>2</sup>

## Транспульмональная термодилуция

# Сердечный индекс как ранний предиктор летального исхода при абдоминальном сепсисе (первые 24 ч в ОИТ)



Пороговое значение СИ  
 **$\leq 3,58$  л/мин/м<sup>2</sup>**  
чувствительность – 74%;  
специфичность – 57%

## Нормальный СИ – предиктор летальности ?

# «Нормальный» уровень сердечного выброса при сепсисе ?

Clin Res Cardiol (2011) 100:661–668  
DOI 10.1007/s00392-011-0292-5

ORIGINAL PAPER

**Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications**

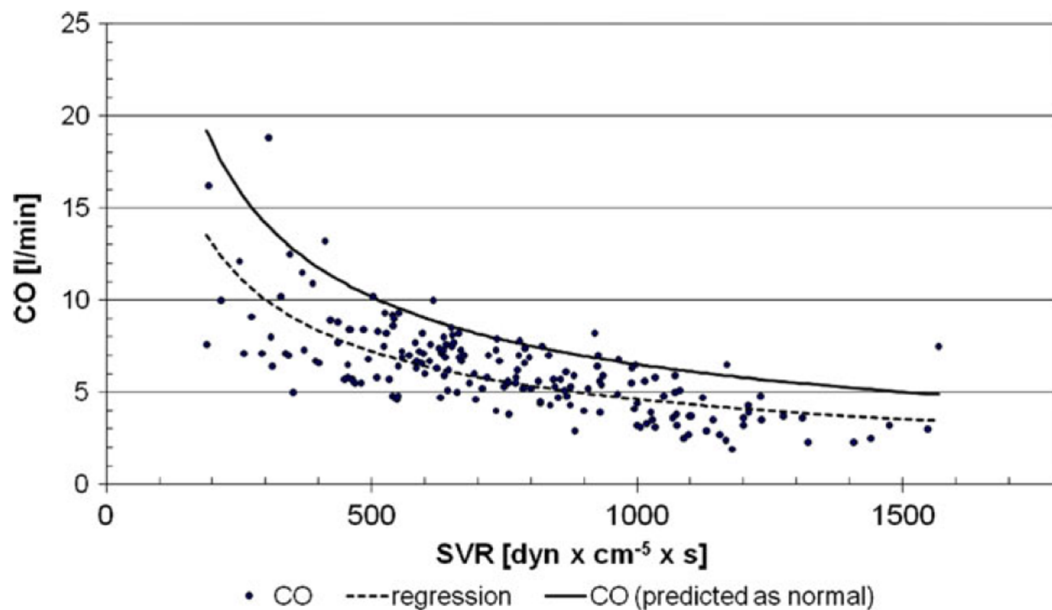
Karl Werdan · Anja Oelke · Stefan Hettwer · Sebastian Nuding · Sebastian Bubel · Robert Hoke · Martin Ruß · Christine Lautenschläger · Ursula Mueller-Werdan · Henning Ebel



**Karl Werdan**  
Dpt of Medicine III  
University Hospital Halle (Saale)  
Germany

**Afterload-related cardiac performance (АСР) - «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» - отражает степень увеличения СВ в ответ на снижение постнагрузки**

**Зависимость сердечного выброса от ОПСС**



**Регрессионный анализ результатов обследования 524 больных в ОИТ (12 мес)**

# Afterload-related cardiac performance (ACP)

$$ACP = \frac{CB_{И}}{CB_{Д}} \cdot 100\%, \text{ где}$$

$CB_{И}$  - измеренный (термодилюция) СВ

$CB_{Д}$  - должный СВ

$$CB_{Д} = ОПСС^{-0,64} \cdot 394,07$$

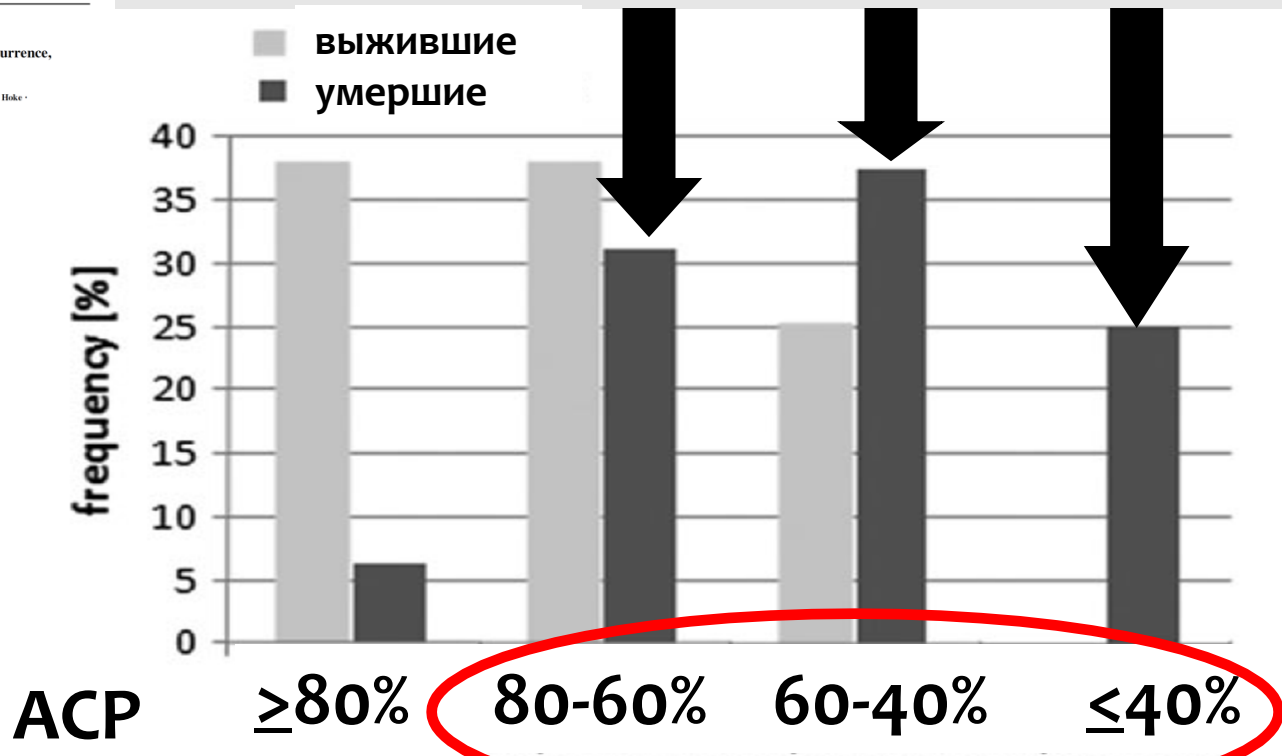
## Летальность при разном уровне АСР

Clin Res Cardiol (2011) 100:661–668  
DOI 10.1007/s00392-011-0292-5

ORIGINAL PAPER

Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications

Karl Weidau · Anja Oelke · Stefan Hettwer · Sebastian Nuding · Sebastian Hubel · Robert Hoke · Martin Raß · Christine Lautenschlager · Ursula Mueller-Werdan · Henning Ehmelt

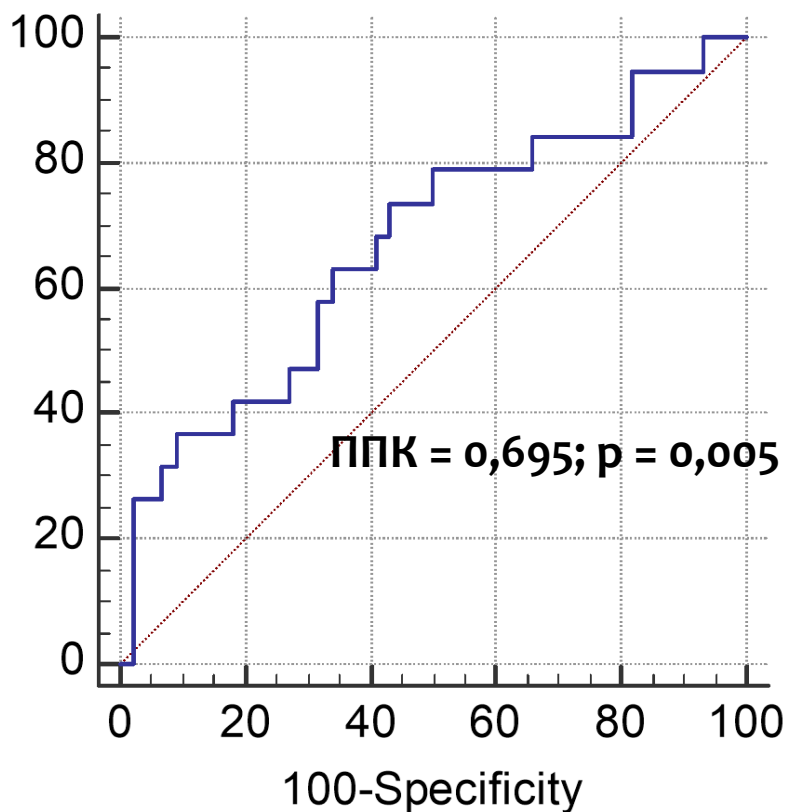


# РАННИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

И. А. КОЗЛОВ<sup>1,2</sup>, И. Н. ТЮРИН<sup>2,3</sup>, С. А. РАУТБАРТ<sup>2</sup>

## Транспульмональная термодилуция

# АСР как ранний предиктор летального исхода при абдоминальном сепсисе (первые 24 ч в ОИТ)



Пороговое значение АСР

**$\leq 76,1\%$**

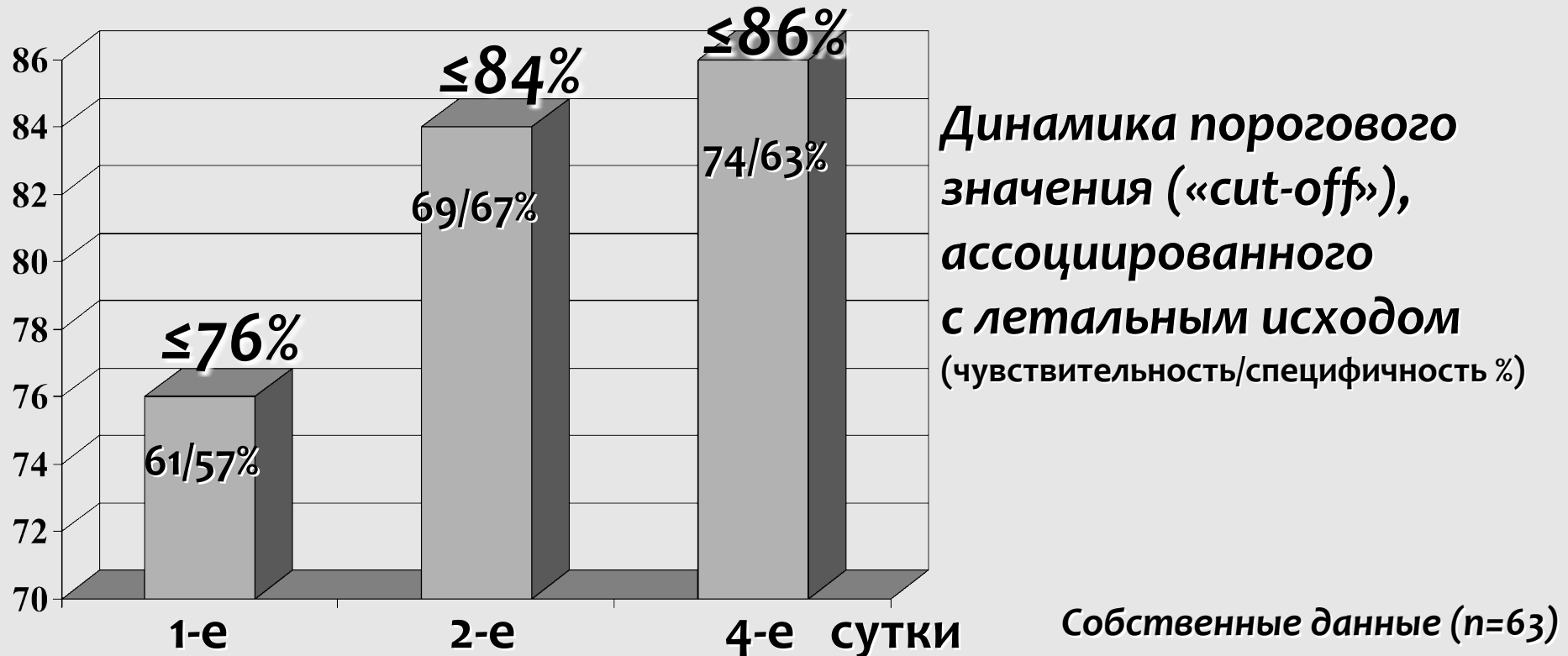
чувствительность – 61%

специфичность – 58%

**Недостаточно  
повышенный СИ –  
предиктор летальности !**

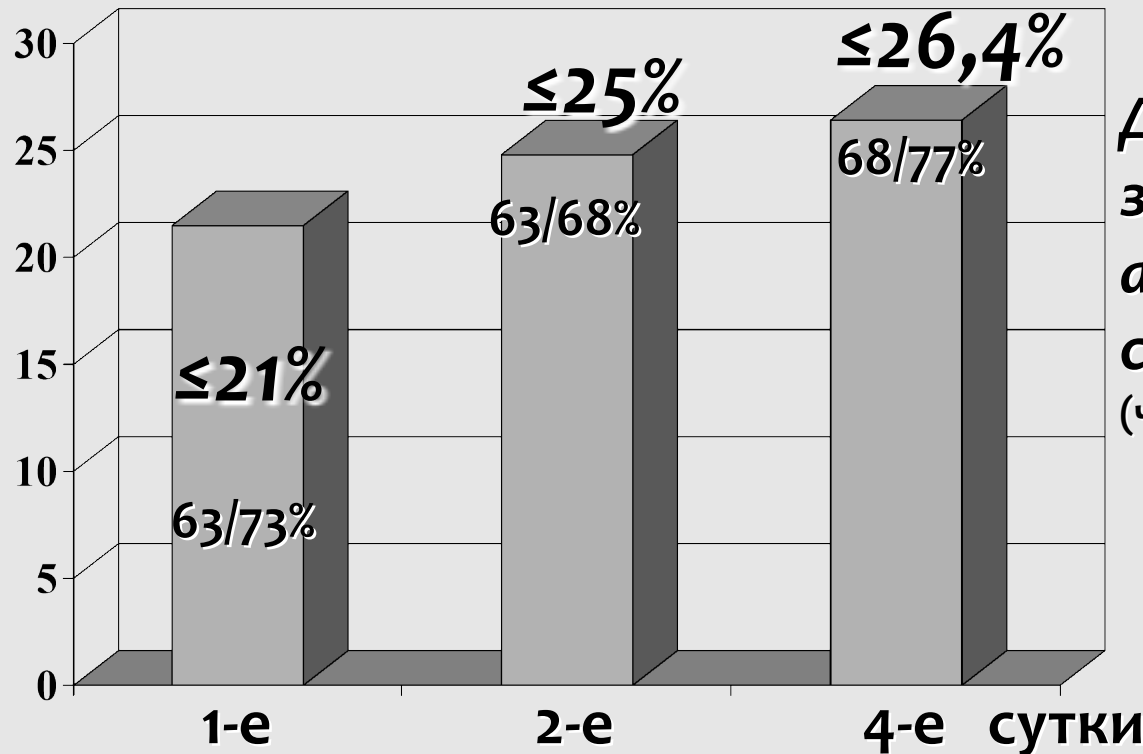
# Предикторная способность АСР в отношении риска летальности при сепсисе

	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	p
1-е сутки	0,945	0,902-0,990	0,042	0,695	0,005
2-е сутки	0,952	0,909-0,998	0,042	0,686	0,012
4-е сутки	0,909	0,854-0,968	0,003	0,749	0,0001



# Предикторная способность ГФИС в отношении риска летальности при сепсисе

	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	p
1-е сутки	0,918	0,847-0,996	0,039	0,657	0,005
2-е сутки	0,869	0,794-0,951	0,002	0,749	0,0004
4-е сутки	0,894	0,822-0,972	0,009	0,690	0,012

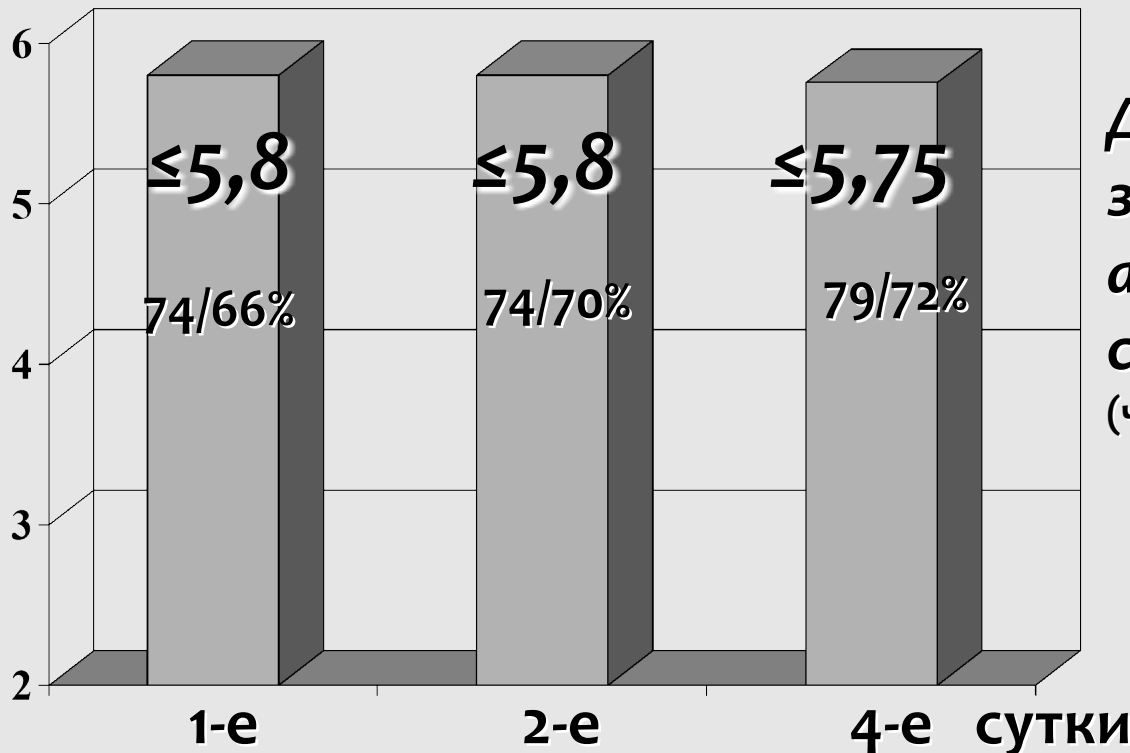


Динамика порогового значения («cut-off»), ассоциированного с летальным исходом (чувствительность/специфичность %)

Собственные данные (n=63)

## Предикторная способность ИФС в отношении риска летальности при сепсисе

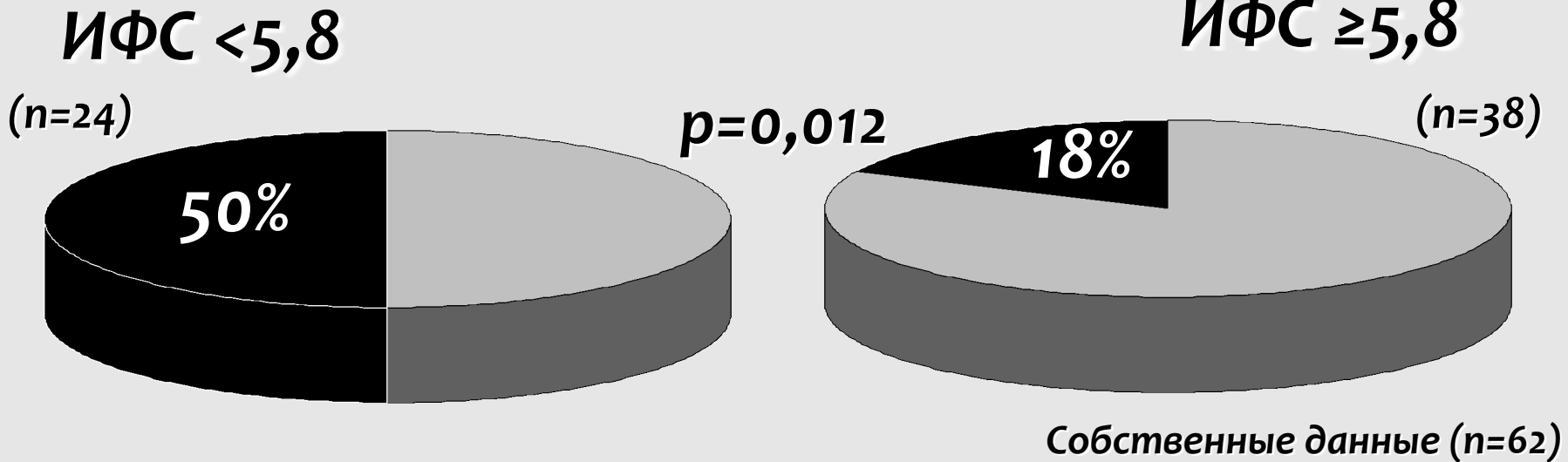
	ОШ	95%-ный ДИ	p	ППК	p
1-е сутки	0,580	0,396-0,848	0,005	0,7085	0,009
2-е сутки	0,642	0,464-0,889	0,008	0,708	0,01
4-е сутки	0,607	0,429-0,857	0,005	0,753	0,0009



Динамика порогового значения («cut-off»), ассоциированного с летальным исходом (чувствительность/специфичность %)

Собственные данные (n=63)

# Летальность при различном уровне ИФС



Индекс функции сердца отражает эффективность реализации преднагрузки

$$\text{ИФС} = \text{СИ} / \text{ИГКДО}$$

общая насосная функция

преднагрузка

растяжимость в диастолу



# Время для пересмотра рекомендаций в отношении инотропов?

## Sepsis Inotropic agents and vasopressors

### 9 Inotropic agents and vasopressors

#### 9.6 Recommendations and link to evidence

##### Recommendations

Нет специфических рекомендаций для назначения инотропов или вазопрессоров

**Table 3** Results of the main analysis and sub-analysis performed. CI, confidence interval; RR, risk ratio; OR, odds ratio; PDE-3, phosphodiesterase-3; RD, risk difference. <sup>a</sup>including acutely decompensated heart failure; <sup>b</sup>dobutamine, dopamine, dopexamine, epinephrine, amrinone, enoximone, milrinone, and levosimendan <sup>192</sup>; <sup>c</sup>digoxin, ephedrine, and isoproterenol; <sup>d</sup>value expressed as odds ratio; <sup>e</sup>value expressed as risk difference

Analysis	Number of trials	Inotropes/ vasopressors mortality %	Controls mortality %	Risk ratio	95% confidence interval	P for effect	P for heterogeneity
Sepsis	7	43.8 (62/141)	60.4 (61/101)	0.76	0.61–0.95	0.02	0.66
Inotropes	2	26.8 (15/56)	52.9 (18/34)	0.58	0.35–0.98	0.04	0.79
Vasopressors	5	50.8 (33/65)	64.2 (43/67)	0.81	0.62–1.05	0.11	0.85

BJA  
 British Journal of Anaesthesia, 115 (5): 656–75 (2015)  
 doi:10.1093/bja/aek084  
 Review article

**Мета-анализ, 2015 г.**

REVIEW ARTICLES

**The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials**

A. Belletti<sup>1</sup>, M. L. Castro<sup>2</sup>, S. Silvestri<sup>1</sup>, T. Greco<sup>3,4</sup>, G. Biondi-Zoccai<sup>5</sup>, L. Pasin<sup>1</sup>, A. Zangrillo<sup>1,5</sup> and G. Landoni<sup>1,5,\*</sup>

**использование инотропов при сепсисе снижает летальность, а вазопрессоров – нет ...**

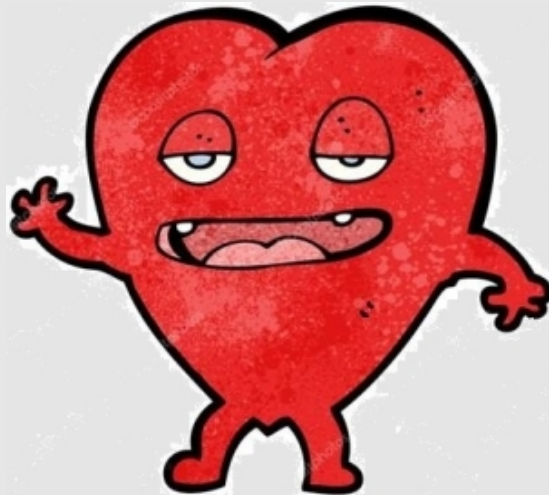
# **Возможные перспективы в лечении септической кардиопатии:**

**■ Использование при СКП адекватных диагностических мер, позволяющих определить ее вариант**

**■ Установление обоснованных показаний к назначению препаратов различных групп:**

- симпатомиметических кардиотоников
  - инодилататоров
  - бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов
- метаболотропных средств
  - ...

**Спасибо за внимание,  
уважаемые коллеги !**





**Спасибо за  
внимание,  
уважаемые  
коллеги!**