

## КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ ИНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА В КАРДИОХИРУРГИИ

В. В. Пасюга<sup>1</sup>, В. В. Ломиворотов<sup>2</sup>, А. А. Еременко<sup>3</sup>

## CARDIAC PROTECTIVE INOTROPIC THERAPY – OPPORTUNITIES AND PROSPECTIVE OF USING LEVOSIMENDAN IN CARDIAC SURGERY

V. V. Pasyuga<sup>1</sup>, V. V. Lomivorotov<sup>2</sup>, A. A. Eremenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ФЦССХ Минздрава России», г. Астрахань

<sup>2</sup>ФГБУ «ННИИ ПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

<sup>3</sup>ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва

<sup>1</sup>Federal Center of Cardio-Vascular Surgery, Ministry of Health, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>B. V. Petrovsky Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Фармакологическая поддержка циркуляции до сих пор является краеугольным камнем при ведении пациентов с миокардиальной дисфункцией. В статье рассмотрены современные теоретические и практические аспекты использования левосимендана в кардиохирургии как инотропного препарата с уникальным механизмом действия и кардиопротективными свойствами.

*Ключевые слова:* инотропная поддержка, левосимендан, кардиохирургия, сердечная недостаточность.

Abstract Pharmacological support of the circulation remains to be a corner stone when managing patients with myocardial dysfunction. The article reviews the current theoretical and practical aspects of using levosimendan in cardiac surgery as an inotropic medication with the unique action mechanism and cardio-protective properties.

*Key words:* inotropic support, levosimendan, cardiac surgery, heart failure.

Несмотря на отсутствие веской доказательной базы, основой терапии контрактильной дисфункции миокарда является использование препаратов с положительным инотропным эффектом.

В настоящее время арсенал инотропных препаратов включает:

- агонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов: катехоламины (адреналин, допамин, добутамин),
- ингибиторы фосфодиэстеразы III (милринон, эноксимон),
- левосимендан, пока единственный представитель класса препаратов, повышающих сродство тропонина С к кальцию.

Агонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы эффективно повышают контрактильность, но появляется больше доказательств того, что даже кратковременное их назначение ассоциируется с повышением смертности из-за увеличения числа тахикардий и эпизодов ишемии миокарда [4, 23, 38, 40]. Напротив, применение левосимендана ассоциируется со снижением летальности и осложнений у кардиохирургических пациентов.

### **Физиология и фармакология инотропизма миокарда**

Фундаментальные знания о детерминантах контрактильности миокарда и о влиянии на них инотропных препаратов – ключ к пониманию того, как позитивные эффекты их применения связаны с нежелательными побочными реакциями.

Контрактильность можно определить как изменение способности миокарда создавать напряжение или сокращаться при неизменной исходной длине миофибрилл. Давление, а также скорость его изменения ( $dP/dt$ ) и скорость укорочения мышцы сердца часто используют как индексы контрактильности.

Сокращение миокарда – это последовательность событий, включающая: деполяризацию плазматической мембраны, вследствие чего открываются «потенциал-управляемые»  $Ca^{++}$ -каналы, позволяя проникнуть в клетку небольшому количеству  $Ca^{++}$ , стимулируя тем самым быстрое освобождения уже значительного пула кальция, накопленного в саркоплазматическом ретикулуме (SR). В итоге внутриклеточная концентрация  $Ca^{++}$  возрастает до 10 раз,

активируется тропонин С, регуляторный протеин, локализованный в сократительном аппарате миофибриллы, который в свою очередь запускает механизм взаимодействия актина с миозином и в конечном счете – сокращение миоцита [10, 17].

В это же время  $\text{Ca}^{++}$ -АТФ-аза, локализованная в саркоплазматическом ретикулуме 2а-типа (SERCA2a), «закачивает» большую часть  $\text{Ca}^{++}$  обратно в SR, вызывая его релаксацию.

Два других протеина –  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ обменный протеин (NCX) и сарколемальная  $\text{Ca}^{++}$ -АТФ-аза (PMCA) – переносят ионы  $\text{Ca}^{++}$  за пределы клетки, таким образом конкурируя с SERCA за внутриклеточный кальций [7, 9].

При воздействии агонистов  $\beta_1$ -адренорецепторов концентрация цАМФ повышается также за счет активации связанной с мембраной клетки фермента аденилциклазы V типа.

В дальнейшем протеинкиназа А, активированная цАМФ, участвует в модуляции сердечной сократительности, фосфорилируя несколько протеинов, включая «потенциал-управляемые»  $\text{Ca}^{++}$ -каналы (повышает поток кальция в клетку), тропонин I (снижение времени сокращения, повышение времени релаксации), фосфоламбан (активирует SERCA, способствуя релаксации и повышая концентрацию кальция в саркоплазматическом ретикулуме) и рецепторы рианодина (также известны как каналы высвобождения  $\text{Ca}^{++}$ ), способствующие «мобилизации» накопленного кальция. В результате скорость нарастания концентрации кальция до пиковых значений возрастает, но также ускоряется и процесс восстановления его внутриклеточной концентрации [9, 11, 12]. Сердце производит гораздо большую работу, систола становится короче даже при высокой частоте сердечных сокращений, оставляя больше времени на диастолу и перфузию миокарда.

Ингибиторы фосфоэстеразы подавляют активность фосфодиэстеразы, единственного фермента, участвующего в гидролизе цАМФ, вследствие чего концентрация цАМФ увеличивается, что по каскаду, приведенному выше, способствует повышению внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{++}$ .

### **Фармакология инотропного и органопротективного действия левосимендана**

Очень интересна следующая классификация инотропных агентов по их способности влиять на внутриклеточную концентрацию кальция:

1. Препараты, повышающие внутриклеточную концентрацию  $\text{Ca}^{++}$  («приточный» механизм).
2. Препараты, повышающие сродство тропонина С к ионам  $\text{Ca}^{++}$  («центральный» механизм).
3. Препараты, повышающие ответ миофибрилярных протеинов при данном уровне  $\text{Ca}^{++}$ .

За исключением левосимендана, который реализует свой инотропный эффект посредством

центрального механизма, все известные препараты с положительным инотропным эффектом вызывают повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{++}$ , а перегрузка миоцита кальцием является биохимическим субстратом возникновения аритмий и повреждения миокарда [21, 28].

При многих патологических состояниях, таких как оглушение (stunning), ишемия миокарда, гипотермия и др., происходит десенситизация миоцитов к кальцию, вследствие чего им для выполнения эффективной работы нужна более высокая концентрация  $\text{Ca}^{++}$  и кислорода. Кальциевые «сенситизаторы» возвращают миоцитам утраченную «чувствительность», а сократительность возрастает при том же уровне внутриклеточного кальция [48].

Тропонины играют центральную роль в процессе сокращения. Сердечный тропонин С – один из трех тропониновых субъединиц, работающий как управляемый кальцием молекулярный регулятор энергии, который включается во время систолы и выключается в диастолу.

Кинетика систолического сокращения и диастолической релаксации регулируются кальций-связывающей способностью тропонина С.

Левосимендан взаимодействует с насыщенным кальцием тропонином С – это является основой его кальций-сенситизирующего эффекта [47].

Связывающий центр для левосимендана локализован в гидрофобном регионе N-домена тропонина С. Происходящие вследствие данной связи конформационные изменения приводят к пролонгации взаимодействия тропонина С с тропонином I и усилению сократительности без повышения внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  [42, 46].

При метаболизме левосимендана примерно 5% конвертируется в толстом кишечнике в метаболит OR-1855 и затем ацетируется в печени с образованием метаболита OR-1896. До 98% левосимендана связано с белком плазмы и только 40% – OR-1896; это объясняет, почему при сравнительно небольшой концентрации данный метаболит проявляет выраженный клинический эффект. В отличие от левосимендана, который имеет период полувыведения 1,0–1,5 ч, период полувыведения OR-1896 составляет 75–80 ч, а клинический эффект сохраняется до 7–9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана [20, 22, 50].

Фармакокинетика левосимендана не меняется значительно при почечной и умеренной печеночной недостаточности, в то время как может продлить клинические эффекты метаболита.

Левосимендан и OR-1896 проявляют выраженные вазодилатирующие свойства, которые объясняют способностью левосимендана открывать АТФ-чувствительные  $\text{K}^+$ -каналы с последующей гиперполяризацией гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Особенно выражено этот эффект проявляется на артериальной стороне легочной, ко-

ронарной и периферической циркуляции, а также в системе воротной вены [44].

Применение левосимендана приводит к снижению провоспалительных цитокинов, уменьшает концентрацию маркеров оксидативного и нитрозативного стресса и предупреждает апоптоз кардиомиоцитов [5, 24, 43]. Степень снижения в процессе лечения левосименданом уровня продукции proBNP позитивно коррелировала с улучшением клинических результатов через 6 мес. терапии пациентов с застойной сердечной недостаточностью [45].

Хотя молекулярный механизм нейрогуморального воздействия левосимендана не до конца изучен, предполагают, что одним из них может быть протективное воздействие на эндотелиальную функцию [19].

Экспериментально установлено, что способность левосимендана ограничивать размер зоны инфаркта (антиишемический эффект) может быть связана с открытием митохондриальных АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов. Последнее свойство особенно интересно, ведь известно, что агонисты митохондриальных АТФ чувствительных  $K^+$ -каналов защищают клетку от потенциально летальных стрессовых стимулов.

Кардиопротективный эффект левосимендана (пре- и посткондиционирование, ограничение апоптоза кардиомиоцитов, влияние на воспаление миокарда и ремоделирование сердца) изучен во многих клинических и экспериментальных работах [1, 14, 15, 25, 30, 31, 36, 41].

#### ***Клинические аспекты применения левосимендана в кардиохирургии***

На 1-й Международной согласительной конференции, посвященной снижению летальности в кардиохирургической анестезиологии и интенсивной терапии, применение левосимендана признано одной из стратегий по снижению смертности в кардиохирургии [32].

Однако на сегодняшний день нет единого представления о показаниях, дозировке, способах введения и начале терапии левосименданом [52].

Чаще всего применение левосимендана начинают с введения болюса препарата с последующей постоянной инфузией. Доза болюса варьирует и в среднем составляет 6–26 мкг/кг. Постоянную инфузию осуществляют в пределах  $0,05–0,3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ .

В настоящее время в клинической практике не рекомендуют начинать терапию с болюсного введения, если врач не имеет опыта использования левосимендана, в любом случае его доза не должна превышать 12 мкг/кг. Это позволяет избежать гипотензии и связанных с ней негативных последствий.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, следует избегать болюса левосимендана при систолическом артериальном

давлении (АД) менее 100 мм рт. ст. и рассматривать норадреналин (после коррекции гиповолемии) как препарат первой линии при «левосимендан-ассоциированной» гипотензии [18].

Доза постоянной инфузии может колебаться в пределах  $0,05–0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  у большинства пациентов, с возможностью последующего снижения дозы или временной приостановки инфузии при тенденции к гипотензии.

Инфузия должна продолжаться 24 ч. Если есть клинические показания (нарастание сердечной недостаточности), допускается вводить левосимендан повторно. Если пациент амбулаторный, то повторное введение может быть проведено через 10–30 дней, а у госпитальных пациентов с нестабильной гемодинамикой – даже через 1–3 дня.

Однако с фармакокинетической точки зрения повторные дозы левосимендана не могут быть рекомендованы ранее чем через 3 дня после окончания первичной инфузии вследствие накопления активного метаболита OR-1896.

Ряд исследователей с успехом использовали интракоронарное введение левосимендана как в эксперименте на животных [27], так и в клинической практике [13]. Левосимендан в дозе 24 мкг/кг вводили либо в корень аорты (которая временно пережималась), либо в венозные шунты во время отлучения от искусственного кровообращения (ИК) у пациентов с посткардиотомным синдромом малого выброса. Данная стратегия позволяла улучшить гемодинамические параметры и метаболические показатели миокарда (снижение продукции лактата и др.).

Нет единого мнения и о том, когда следует начинать терапию левосименданом.

Предоперационное введение (за 6–48 ч до операции) обычно осуществляют без болюса с постоянной инфузией в дозе  $0,05–0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ . Цель такого подхода – максимально улучшить сердечный выброс, стабилизировать состояние пациента, разрешить органную недостаточность и добиться кардиопротективного эффекта в предоперационном периоде. Такой способ привлекателен с клинической точки зрения и хорошо соотносится с фармакодинамическим профилем левосимендана, однако при этом пациент должен находиться в отделении с адекватными возможностями мониторинга, в том числе инвазивного, а это не всегда удобно с точки зрения современной госпитальной логистики и финансовой эффективности оборота койки в отделении интенсивной терапии.

А. А. Еременко и др. исследовали влияние введения левосимендана на показатели гемодинамики, дозы кардиотонической поддержки интраоперационно и в послеоперационном периоде, длительность пребывания в отделении послеоперационной интенсивной терапии и госпитальную летальность у кардиохирургических больных с дилатационной кардиомиопатией, недостаточностью митрального

клапана 2–4-й степени и недостаточностью кровообращения IV класса по NYHA. Левосимендан вводили 25 пациентам за 3–5 сут до операции, 22 пациента (контрольная группа) не получали левосимендан. Применение левосимендана сопровождалось статистически значимым снижением давления в легочной артерии и давления заклинивания в легочной артерии, повышением сердечного индекса и фракции изгнания левого желудочка. У пациентов, которым вводили левосимендан, были применены меньшие дозы симпатомиметиков, уменьшилось время пребывания в отделении интенсивной терапии и снизилась госпитальная летальность ( $p < 0,05$  для всех показателей) [2].

R. Levin et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучили эффективность левосимендана при аортокоронарном шунтировании (АКШ) у пациентов с выраженной дисфункцией миокарда ( $EF < 25\%$ ). Инфузию левосимендана начинали за 24 ч до операции с дозы  $10 \text{ мкг/кг}$  в течение 1 ч и дальше продолжали в дозе  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 23 ч. В группе левосимендана были значимо меньше смертность (3,9% против 12,8%;  $p < 0,05$ ) и потребность в инотропных препаратах (7,9% против 58,4%;  $p < 0,05$ ) [35].

Интраоперационное введение левосимендана можно начинать до ИК, во время ИК или сразу после окончания ИК, с болюсом или без него.

S. G. de Hert et al. сравнили два режима введения левосимендана у кардиохирургических пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 30%. В исследование включено 60 пациентов, которые были рандомизированы в три группы. В группе А ( $n = 20$ ) после снятия зажима с аорты начинали инфузию милринона в дозе  $0,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ . В группе В ( $n = 20$ ) после индукции анестезии начинали инфузию левосимендана в дозе  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  и в группе С ( $n = 20$ ) введение левосимендана в дозе  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  проводили сразу же после снятия зажима с аорты. Во всех группах после снятия зажима также начинали инфузию добутамина –  $5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , а гипотензию (среднее артериальное давление менее 60 мм рт. ст.) корригировали введениемнорадреналина.

Ударный объем сразу после операции был выше исходного во всех группах, но наибольшим был в группе В и снизился к 12-му ч только в группе А, но не изменялся существенно в группах В и С, несмотря на сопоставимые давления наполнения. Тридцатидневная летальность составила в группе А 4 пациента, 1 пациент – в группе С и ни одного – в группе В. Послеоперационная фибрилляция предсердий зафиксирована у 10 пациентов в группе А, у 7 – в группе С и только у одного – группы В ( $p < 0,01$ ). В послеоперационном периоде не наблюдалось различий в группах по уровню тропонина I [16].

В ряде работ показан кардиопротективный, пре-кондиционирующий эффект левосимендана, ис-

пользованного в виде однократного болюсного введения перед пережатием аорты. Так, в исследовании L. Tritapepe 106 пациентов, записанных на плановое АКШ, были рандомизированы двойным слепым методом в две группы. В 1-й группе левосимендан в дозе  $24 \text{ мкг/кг}$  вводили за 10 мин до начала ИК. Во 2-й группе вводили плацебо (раствор желтого красителя, неотличимый от левосимендана).

Критерии исключения из исследования: нестабильная стенокардия, сахарный диабет при условии терапии препаратами сульфаниламочевин, почечная недостаточность (креатинин плазмы более  $130 \text{ ммоль/л}$ ), болезни печени (АЛТ или АСТ более  $100 \text{ IU/l}$ ), тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (объем форсированного выдоха 1 с – 50% от нормального или  $2,0 \text{ л}$ ), инфаркт миокарда в течение последнего месяца или АКШ в анамнезе.

Время искусственной вентиляции легких и длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии были значительно ниже в группе левосимендана ( $p < 0,05$ ). Число пациентов, которым потребовалась инотропная поддержка, было значимо больше в контрольной (плацебо) группе (18,0% против 3,8% в группе левосимендана,  $p = 0,021$ ). По сравнению с контрольной группой, в группе левосимендана были ниже уровни тропонина I ( $p < 0,0001$ ) и выше индекс мощности сердца ( $p < 0,0001$ ) [54].

Постоперационная стратегия предусматривает введение левосимендана в отделении интенсивной терапии при развитии синдрома малого выброса. В этом случае инфузию можно начинать с небольшого болюса, это сократит время от начала введения до развития клинического эффекта. Чем раньше начинать терапию, тем лучше результат.

#### ***Доказательная медицина. Современные рекомендации по клиническому использованию левосимендана в кардиохирургии***

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких метаанализов рандомизированных исследований и данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что левосимендан – единственный из всех инотропных препаратов, снижающий летальность в кардиохирургии и у пациентов в критических состояниях различного генеза [26, 29, 33, 34, 37], а также способствует снижению частоты возникновения острого почечного повреждения после операций на сердце [8, 39].

В одном из последних европейских обзоров [3, 53], посвященных периоперационному использованию левосимендана в кардиохирургии, приняли участие 27 экспертов из 18 стран (в том числе из России). Проанализировано 350 исследований, изучавших эффекты левосимендана в различных областях кардиохирургии, из них для дальнейшего обсуждения отобрано всего 33.

На основании актуальных данных группа экспертов делает следующие выводы. Левосимендан эффективно улучшает центральную и легочную гемодинамику, снижает потребность в инотропной и механической циркуляторной поддержке, а также дополнительно оптимизирует почечную и печеночную функции [6]. Рекомендовано предоперационное начало введения левосимендана (за сутки до операции) у пациентов с дисфункцией миокарда, в том числе правого желудочка [49, 51]. Вне операционной не стоит начинать с болюсного введения препарата. Рекомендованная доза инфузии –  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 24 ч (один флакон).

### **Перспективы**

О большом интересе к клиническому использованию левосимендана свидетельствует количество посвященных ему публикаций, число которых достигает 150 в год, при этом четверть из них посвящены периоперационному применению. К сожалению, большая часть исследований не соответствует строгим критериям доказательной медицины, поэтому в этом вопросе еще достаточно много скепсиса.

Потребность в качественных рандомизированных исследованиях применения левосимендана в кардиохирургии крайне высока, и в этой связи есть хорошие новости.

В настоящее время проходят по крайней мере три многоцентровых исследования, результаты которых приблизят нас к пониманию роли левосимендана в терапии кардиохирургических пациентов:

1. LICORN study (Франция) – рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое исследование, в которое планируется включить 340 пациентов с  $\text{EF} \leq 40\%$ , которым предстоит АКШ с или без протезирования клапанов в условиях ИК. Левосимендан будут вводить со скоростью  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 24 ч без болюсного введения. Первичные конечные точки: использование инотропных препаратов или потребность в механической поддержке и почечно-заместительной терапии. Вторичные конечные точки – летальность 28 и 180 дней. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02184819>

2. LEVO-CTS (Северная Америка) – многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, пациенты с АКШ и  $\text{EF} \leq 25\%$  и/или пациенты с вмешательством на митральном клапане и  $\text{EF} \leq 35\%$ . Планируется к включению 760 пациентов из 50 центров Северной Америки. Левосимендан будут вводить предоперационно в дозе  $0,2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 1 ч, в дальнейшем  $0,1 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$  в течение 23 ч. Оцениваться будут общая летальность, использование механической циркуляторной поддержки, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, применение инотропных препаратов. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025621>

3. HSR-LEVO. (Италия) Неутомимый Джованни Ландони запланировал грандиозное исследование, в которое планирует включить 1 000 кардиохирургических пациентов высокого риска. Дизайн: многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Инфузия левосимендана 24–48 ч (в различных дозировках). Первичная конечная точка – 30-дневная летальность. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00994825>

### **Заключение**

Итак, на сегодняшний день накопилось достаточно данных об эффективности левосимендана у кардиохирургических пациентов как препарата с многоплановым механизмом действия. Ждем результаты текущих исследований, планируем новые, ведь снижение летальности и осложнений даже на доли процента, учитывая количество вмешательств на сердце по всему миру, – это тысячи спасенных жизней.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали спонсорской поддержки и гонораров при написании данной статьи.

### **ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

#### **Пасюга Вадим Владимирович**

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ,  
заведующий отделением анестезиологии-реанимации.  
414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4.  
Тел.: 8 (8512) 31–10–09.  
E-mail: vadimpas2000@mail.ru

#### **Ломиворотов Владимир Владимирович**

ФГБУ «ННИИ ПК им. акад. Е. Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
директора по научной работе, руководитель центра  
анестезиологии и реаниматологии.  
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.  
E-mail: vvlom@mail.ru

#### **Еременко Александр Анатольевич**

ФГБУ «Российский научный центр хирургии  
им. акад. Б. В. Петровского»,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
отделением кардиореанимации и интенсивной  
терапии, заслуженный врач РФ.  
119991, ГСП-1, г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2.  
E-mail: aereutenko54@mail.ru

## Литература

1. Григорьев Е. В., Торопова Я. Г., Плотников Г. П. и др. Фармакологическая кардиопротекция при реперфузии изолированного сердца // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2015. – № 2. – С. 12–16.
2. Еременко А. А., Колпаков П. Е., Бабаев М. А. и др. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2010. – № 2. – С. 24–27.
3. Ломиворотов В. В., Еременко А. А., Бобошко В. А. и др. Периоперационное использование левосимендана в кардиохирургии // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 113–123.
4. Abraham W., Adams K., Fonarow G. et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medication: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 57–64.
5. Adamopoulos S., Parissis J., Iliodromitis E. et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 102–106.
6. Alvarez J., Baluja A., Selas S. et al. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study // *Anaesth. Int. Care.* – 2013. – Vol. 41. – P. 719–727.
7. Bassani R. A., Bassani J. W., Bers D. M. et al. Relaxation in ferret ventricular myocytes: role of the sarcolemmal  $Ca^{++}$ ATPase // *Pflugers Arch.* – 1995. – Vol. 430. – P. 573–578.
8. Baysal A., Yanartas M., Dogukan M. et al. N. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomised trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2014. – Vol. 28. – P. 586–594.
9. Bers D. M., Measurement of Calcium transport in heart using modern approaches // *New Horizons.* – 1996. – Vol. 4. – P. 36–44.
10. Bers D. M. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 275–281.
11. Bers D. M. Cardiac excitation-contraction coupling // *Nature.* – 2001. – Vol. 415. – P. 198–205.
12. Blinks J. R., Endoh M. Modification of myofibrillar responsiveness to  $Ca^{2+}$  as an inotropic mechanism // *Circulation.* – 1986. – Vol. 73. – P. III85–III98.
13. Caimmi P. P., Kapetanakis E. I., Beggino C. et al. Management of acute cardiac failure by intracoronary administration of levosimendan // *J. Cardiovasc. Pharmacol. TM.* – 2011. – Vol. 58. – P. 246–253.
14. Cammarata G. A., Weil M. H., Sun S. et al. Levosimendan improves cardiopulmonary resuscitation and survival by K(ATP) channel activation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1083–1085.
15. Chen Q., Camara A. K., Rhodes S. S. et al. Cardiotonic drugs differentially alter cytosolic  $[Ca^{2+}]$  to left ventricular relationships before and after ischemia in isolated guinea pig hearts // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 912–925.
16. de Hert S. G., Lørsomradee S., vanden Eede H. et al. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction // *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia.* – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 699–705.
17. Diaz M. E., Graham H. K., O'Neill S. C. et al. The control of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  content in cardiac muscle // *Cell. Calcium.* – 2005. – Vol. 38. – P. 391–396.
18. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
19. du Toit E. F., Genis A., Opie L. H. et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 154. – P. 41–50.
20. Edes I., Kiss E., Kitada Y. et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and  $Ca^{2+}$  sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 107–113.
21. Endoh M., Hori M. Acute heart failure: inotropic agents and their clinical uses // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7. – P. 2179–2202.
22. Erdei N., Papp Z., Pollesello P. et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K (ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 148. – P. 696–702.
23. Fonarow G. C., Heywood J. T., Heidenreich P. A. et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 1021–1028.
24. Giannakoulas G., Giannoglou G., Vassilikos V. et al. Clinical significance of acute neurohormonal response after levosimendan treatment // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1123–1124.
25. Goetzenich A., Hatam N., Preuss S. et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in late-phase preconditioning with xenon, isoflurane and levosimendan in rat cardiomyocytes // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 321–328.
26. Greco T., Calabrò M. G., Covello R. D. et al. Bayesian network meta-analysis of acute neuroinodilatory agents on mortality // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 114, № 5. – P. 746–756.
27. Grossini E., Caimmi P. P., Molinary C. et al. Hemodynamic effect of intracoronary administration of levosimendan in the anesthetized pig // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 333–342.
28. Haikala H., Nissinen E., Etemzadeh E. et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 794–801.
29. Harrison R. W., Hasselblad V., Mehta R. H. et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiothor. Vascular Anesthesia.* – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 1224–1232.
30. Honisch A., Theuring N., Ebner B. et al. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition // *Basic. Res. Cardiol.* – 2009. – Vol. 105. – P. 155–167.
31. Jamali I. N., Kersten J. R., Pagel P. S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium // *Anesth. Analg.* – 1997. – Vol. 85. – P. 23–29.
32. Landoni G., Augoustides J. G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: Results of the Firs International Consensus Conference // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2011. – Vol. 55. – P. 259–266.
33. Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40. – P. 634–646.
34. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac. Vascular Anesthesia.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 51–57.
35. Levin R., Degrange M., Del Mazo C. et al. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 125–130.
36. Lochner A., Colesky F., Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 271–281.
37. Maharaj R., Metaxa V., Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. R140.
38. Mebazaa A., Nieminen M. S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVED Randomized Trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1883–1891.
39. Niu Z. Z., Wu S. M., Sun W. Y. et al. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 107–112.
40. Packer M., Carver J. R., Rodeheffer R. J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1468–1475.

41. Papp J. G., Pollesello P., Varro A. F. et al. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 11. – P. 129–135.
42. Papp Z., Edes I., Fruhwald S. et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 159, № 2. – P. 82–87.
43. Parissis J. T., Adamopoulos S., Antoniadis C. et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 1309–1312.
44. Parissis J. T., Andreadou I., Markantonis S. L. et al. Effects of levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 195. – P. e210–e215.
45. Parissis J. T., Karavidas A., Bistola V. et al. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 278–282.
46. Robertson I. M., Sun Y. B., Li M. X. et al. A structural and functional perspective into the mechanism of  $Ca^{++}$ -sensitizers that target the cardiac troponin complex // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 49, № 6. – P. 1031–1041.
47. Sorsa T., Heikkinen S., Abbott M. B. et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 9337–9343.
48. Sorsa T., Pollesello P., Rosevear P. R. et al. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes  $Ca^{2+}$ -sensitization // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 486. – P. 1–8.
49. Sponga S., Ivanitskaia E., Potapov E. et al. Preoperative treatment with levosimendan in candidates for mechanical circulatory support // *ASAIO J.* – 2012. – Vol. 58. – P. 6–11.
50. Szilágyi S., Pollesello P., Levijoki J. et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 486. – P. 67–74.
51. Theiss H. D., Grabmaier U., Kreissl N. et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices // *Artif. Organs.* – 2014. – Vol. 38. – P. 231–234.
52. Toller W., Algotsson L., Guarracino F. et al. Perioperative use of levosimendan: best practice in operative settings // *J. Cardiothor. Vascular Anesthesia.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 361–366.
53. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery European expert opinion // *Int. J. Cardiology.* – 2015. – Vol. 184. – P. 323–336.
54. Tritapepe L., de Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Brit. J. Anaesthesia.* – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 198–204.

## References

1. Grigoriev E.V., Toropova Ya.G., Plotnikov G.P. et al. Pharmacological cardiac protection in reperfusion of isolated heart. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, no. 2, pp. 12-16. (In Russ.)
2. Eremenko A.A., Kolpakov P.E., Babaev M.A. et al. Using levosimendan in cardio-surgical patients with chronic heart failure. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2010, no. 2, pp. 24-27. (In Russ.)
3. Lomivorotov V.V., Eremenko A.A., Boboshko V.A. et al. Peri-operative using of levosimendan in cardiac surgery. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2015, vol. 19, no. 2, pp. 113-123. (In Russ.)
4. Abraham W., Adams K., Fonarow G. et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medication: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 46, pp. 57-64.
5. Adamopoulos S., Parissis J., Iliodromitis E. et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 98, pp. 102-106.
6. Alvarez J., Baluja A., Selas S. et al. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study. *Anaesth. Int. Care*, 2013, vol. 41, pp. 719-727.
7. Bassani R.A., Bassani J.W., Bers D.M. et al. Relaxation in ferret ventricular myocytes: role of the sarcolemmal  $Ca^{++}$ ATPase. *Pflugers Archiv*, 1995, vol. 430, pp. 573-578.
8. Baysal A., Yanartas M., Dogukan M. et al. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomised trial. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2014, vol. 28, pp. 586-594.
9. Bers D.M. Measurement of Calcium transport in heart using modern approaches. *New Horizons*, 1996, vol. 4, pp. 36-44.
10. Bers D.M. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction. *Circ. Res.*, 2000, vol. 87, pp. 275-281.
11. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 2001, vol. 415, pp. 198-205.
12. Blinks J.R., Endoh M. Modification of myofibrillar responsiveness to  $Ca^{2+}$  as an inotropic mechanism. *Circulation*, 1986, vol. 73, pp. III85-III98.
13. Caimmi P.P., Kapetanakis E.I., Beggino C. et al. Management of acute cardiac failure by intracoronary administration of levosimendan. *J. Cardiovasc. Pharmacol. TM*, 2011, vol. 58, pp. 246-253.
14. Cammarata G.A., Weil M.H., Sun S. et al. Levosimendan improves cardiopulmonary resuscitation and survival by K(ATP) channel activation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, pp. 1083-1085.
15. Chen Q., Camara A.K., Rhodes S.S. et al. Cardiotonic drugs differentially alter cytosolic  $[Ca^{2+}]$  to left ventricular relationships before and after ischemia in isolated guinea pig hearts. *Cardiovasc. Res.*, 2003, vol. 59, pp. 912-925.
16. de Hert S.G., Lorsomradee S., vanden Eede H. et al. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J. Cardiothor. Vasc. Anesthesia*, 2008, 22, no. 5, pp. 699-705.
17. Diaz M.E., Graham H.K., O'Neill S.C. et al. The control of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  content in cardiac muscle. *Cell. Calcium*, 2005, vol. 38, pp. 391-396.
18. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.*, 2008, vol. 29, pp. 2388-2442.
19. du Toit E.F., Genis A., Opie L.H. et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 154, pp. 41-50.
20. Edes I., Kiss E., Kitada Y. et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and  $Ca^{2+}$  sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res.*, 1995, vol. 77, pp. 107-113.
21. Endoh M., Hori M. Acute heart failure: inotropic agents and their clinical uses. *Expert. Opin Pharmacother.*, 2006, vol. 7, pp. 2179-2202.
22. Erdei N., Papp Z., Pollesello P. et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K (ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 148, pp. 696-702.
23. Fonarow G.C., Heywood J.T., Heidenreich P.A. et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.*, 2007, vol. 153, pp. 1021-1028.
24. Giannakoulas G., Giannoglou G., Vassilikos V. et al. Clinical significance of acute neurohormonal response after levosimendan treatment. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 98, pp. 1123-1124.
25. Goetzchen A., Hatam N., Preuss S. et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in late-phase preconditioning with xenon, isoflurane and levosimendan in rat cardiomyocytes. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 321-328.
26. Greco T., Calabrò M.G., Covelto R.D. et al. Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 114, no. 5, pp. 746-756.

27. Grossini E., Caimmi P.P., Molinary C. et al. Hemodynamic effect of intracoronary administration of levosimendan in the anesthetized pig. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2006, vol. 46, pp. 333-342.
28. Haikala H., Nissinen E., Etemzadeh E. et al. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, vol. 25, pp. 794-801.
29. Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H. et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothor. Vascular Anesthesia*, 2013, vol. 27, no. 6, pp. 1224-1232.
30. Honisch A., Theuring N., Ebner B. et al. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic. Res. Cardiol.*, 2009, vol. 105, pp. 155-167.
31. Jamali I.N., Kersten J.R., Pagel P.S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth. Analg.*, 1997, vol. 85, pp. 23-29.
32. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: Results of the Firs International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2011, vol. 55, pp. 259-266.
33. Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, pp. 634-646.
34. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac. Vascular Anesthesia*, 2010, vol. 24, no. 1, pp. 51-57.
35. Levin R., Degrange M., Del Mazo C. et al. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp. Clin. Cardiol.*, 2012, vol. 17, pp. 125-130.
36. Lochner A., Colesky F., Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2000, vol. 14, pp. 271-281.
37. Maharaj R., Metaxa V., Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. R140.
38. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVED Randomized Trial. *JAMA*, 2007, vol. 297, pp. 1883-1891.
39. Niu Z.Z., Wu S.M., Sun W.Y. et al. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2014, vol. 63, pp. 107-112.
40. Packer M., Carver J.R., Rodeheffer R.J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 325, pp. 1468-1475.
41. Papp J.G., Pollesello P., Varro A.F. et al. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 11, pp. 129-135.
42. Papp Z., Edes I., Fruhwald S. et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int. J. Cardiol.*, 2012, vol. 159, no. 2, pp. 82-87.
43. Parissis J.T., Adamopoulos S., Antoniadis C. et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2004, vol. 93, pp. 1309-1312.
44. Parissis J.T., Andreadou I., Markantonis S.L. et al. Effects of levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis*, 2007, vol. 195, pp. e210-e215.
45. Parissis J.T., Karavidas A., Bistola V. et al. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2008, vol. 197, pp. 278-282.
46. Robertson I.M., Sun Y.B., Li M.X. et al. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca<sup>++</sup>-sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010, vol. 49, no. 6, pp. 1031-1041.
47. Sorsa T., Heikkinen S., Abbott M.B. et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, pp. 9337-9343.
48. Sorsa T., Pollesello P., Rosevear P.R. et al. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca<sup>2+</sup>-sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 486, pp. 1-8.
49. Sponga S., Ivanitskaia E., Potapov E. et al. Preoperative treatment with levosimendan in candidates for mechanical circulatory support. *ASAIO J.*, 2012, vol. 58, pp. 6-11.
50. Szilágyi S., Pollesello P., Levijoki J. et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 486, pp. 67-74.
51. Theiss H.D., Grabmaier U., Kreissl N. et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices. *Artif. Organs.*, 2014, vol. 38, pp. 231-234.
52. Toller W., Algotsson L., Guarracino F. et al. Perioperative use of levosimendan: best practice in operative settings. *J. Cardiothor. Vascular Anesthesia*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 361-366.
53. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery European expert opinion. *Int. J. Cardiology*, 2015, vol. 184, pp. 323-336.
54. Tritapepe L., de Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Brit. J. Anaesthesia*, 2009, vol. 102, no. 2, pp. 198-204.