

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА В КАРДИОАНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Л. А. Кричевский^{1,2}, В. Ю. Рыбаков², О. Г. Гусева^{1,2}, И. Е. Харламова², А. Ю. Лямин²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Государственная клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова ДЗ, Москва

Use of Levosimendan in Cardiac Anesthesiology

L. A. Krichevsky^{1,2}, V. Yu. Rybakov², O. G. Guseva^{1,2},
I. E. Kharlamova², A. Yu. Lyamin²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² O. M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow

В настоящем обзоре на основе литературных и собственных исследований рассмотрены основные аспекты рационального использования нового инотропного препарата — левосимендана у кардиохирургических больных. Цель проведенного анализа — обоснование принципов эффективного назначения этого лекарственного средства. Обозначена роль ультразвукового параметра — фракции изгнания левого желудочка, прогностической шкалы EuroSCORE, натрийуретических пептидов (NT-proBNP и BNP) для определения показаний к введению левосимендана с целью предоперационной подготовки. Продемонстрированы оригинальные данные о снижении уровня натрийуретических пептидов (НУП) в связи с терапией левосименданом. Обсуждены «целевые» показатели гемодинамического мониторинга, указывающие на необходимость назначения препарата при постперфузионной сердечной недостаточности. Показана целесообразность назначения левосимендана одновременно с проведением традиционных лечебных мер, учитывая фармакокинетические особенности «кальциевого сенситайзера». Сформулирована проблема повторного введения левосимендана, в том числе у больных, оперированных на сердце. Констатируется отсутствие четких алгоритмов неоднократного назначения препарата. Вместе с тем, приведены возможные варианты такой терапии в различных клинических ситуациях. *Ключевые слова:* левосимендан, кардиохирургия, сердечная недостаточность.

The authors consider the main aspects of the rational use of the novel inotropic drug levosimendan in cardiosurgical patients on the basis of the results of the trials described in the literature and on their own findings in this review. The purpose of the analysis made was to provide a rationale for the effective use of this drug. The review shows the role of the ultrasound indicator left ventricular ejection fraction, the prognostic scale EuroSCORE, and the natriuretic peptides NT-proBNP and BNP in defining indications for levosimendan administration for preoperative preparation. There are original data on the lower level of the natriuretic peptides due to levosimendan therapy. The target hemodynamic monitoring values indicating that it is essential to use levosimendan in postperfusion heart failure are discussed. It is shown that it is expedient to use levosimendan simultaneously with traditional medical measures, by taking into account the pharmacokinetic features of a calcium sensitizer. The problem of levosimendan readministration in patients operated on the heart as well is stated. That there are no clear algorithms for repeated use of the drug is shown. At the same time, possible options of this therapy in different clinical situations are given. *Key words:* levosimendan, cardiosurgery, heart failure.

Традиционные средства фармакологической коррекции сниженной сократимости миокарда: симпатомиметики и сердечные гликозиды — не позволили решить проблему долгосрочного улучшения состояния больных сердечной недостаточностью. Возникло даже определенное разочарование, связанное с выявленным негативным влиянием указанных препаратов на отдаленные результаты лечения [1]. В настоящее время те или иные инотропные средства фактически исключены из рекомендаций по терапии хронической сердечной недостаточности [2]. Все это заставило оптимизировать

поиск новых, по механизмам действия, лекарственных препаратов. Таковым, безусловно, стал единственный представитель фармакологической группы так называемых «кальциевых сенситайзеров» — левосимендан [3]. Свойства этого лекарственного средства детально описаны [4]. Перечислим кратко основные. Во-первых, препарат увеличивает сродство миофиламентов миокарда к внутриклеточному кальцию, повышая инотропизм без прироста внутриклеточной концентрации иона, а вследствие этого — и без нарушения диастолического расслабления. Это принципиальное отличие от традиционных кардиотонических средств, включая ингибиторы фосфодиэстеразы III. Во-вторых, левосимендан, открывая аденозин-трифосфат-зависимые калиевые каналы, вызывает вазодилатацию. Это позволило, наряду с добутамином и ингибиторами фосфодиэстеразы

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кричевский Лев Анатольевич
E-mail: lev_krich@mail.ru

III, включить левосимендан в группу так называемых «инодилятаторов». В-третьих, если вазодилатирующий эффект возникает достаточно быстро, практически совпадая с началом инфузии, то инотропное действие отсрочено (часы-сутки), зато является достаточно продолжительным (до нескольких недель). Это связано с активностью длительно существующих метаболитов левосимендана [5].

Принципиальным является вопрос о состоянии кислородного баланса миокарда при повышении его систолической функции. Указывают, что левосимендан, в отличие от традиционных кардиотонических средств, не увеличивает кислородной потребности сердечной мышцы [6]. Однако эти утверждения нередко сопровождаются оправданным скепсисом клиницистов. Действительно, прирост силы сердечных сокращений закономерно должен повышать и потребление кислорода миокардом [7]. Очевидно, необходимо более подробное и наглядное описание тонких механизмов влияния левосимендана на утилизацию кардиомиоцитами кислорода и энергии. Позволим себе лишь напомнить, что влияние инотропных препаратов на кислородный баланс сердечной мышцы имеет сложный характер. При этом следует учитывать динамику наполнения камер сердца, коронарного перфузионного давления и т. д. В частности, необходимо помнить, что снижение конечно-диастолических размеров желудочка ведет к уменьшению систолического напряжения миокарда (постнагрузки) [8].

Хотя опубликованы многочисленные данные об эффективном применении левосимендана у кардиохирургических больных высокого риска, использование препарата в кардиоанестезиологии остается, на наш взгляд, относительно редким и бессистемным. Полагаем, что этому способствуют несколько важнейших факторов. Прежде всего, высокая стоимость. Куда большее распространение в отечественной клинической практике сохраняют более дешевые и обладающие сомнительной эффективностью средства, призванные оптимизировать метаболизм миокарда. Назначение левосимендана должно быть четко обоснованным, что требует высокого методического уровня оценки риска предстоящей кардиохирургической операции и периоперационной центральной гемодинамики. В этой связи укажем на роль лабораторного контроля В-типа натрийуретических пептидов (НУП) до вмешательства [9], применение таких методов гемодинамического мониторинга, как контроль давления в малом круге кровообращения, термодилуция и эхокардиография [10–12]. Другими словами, эффективное применение левосимендана может быть основано только на методически выверенном выявлении ранних прогностических и диагностических признаков сердечной недостаточности. В отсутствие таких критериев этот дорогостоящий препарат нередко назначают, когда ситуация уже безнадежна или, наоборот, когда он вовсе не требуется.

Кроме того, негативный опыт применения левосимендана может быть связан с непониманием его сложных свойств, прямых и побочных эффектов. Часто клиницисты неоправданно ожидают слишком быстрого

улучшения инотропизма, пытаются с этой целью ввести препарат с использованием «нагрузочного» болюса, что может быть опасно на фоне тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности.

Таким образом, рациональное применение левосимендана встречает целый ряд препятствий. В этой связи целью настоящего обзора было обоснование принципов эффективного назначения данного препарата. В настоящей работе мы позволили себе использовать как литературные данные, так и собственный клинический опыт.

Предоперационное назначение левосимендана

Качество предоперационной подготовки является значимым фактором, способным снизить риск кардиохирургического вмешательства у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда. Применение с этой целью левосимендана в значительной степени основано на опыте использования препарата в терапевтической практике, у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью [13]. Среди обоснований для предоперационного назначения указывают на сохранение кислородного баланса миокарда, несмотря на прирост инотропизма; миокардиопротективный эффект [6, 14]; длительность фармакологического действия.

Наиболее распространенным и, несомненно, традиционным показателем функционального состояния миокарда у кардиохирургических больных является фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), определяемая с помощью эхокардиографии [15]. В соответствии с прогностической шкалой EuroSCORE, риск коронарного шунтирования повышается уже при снижении ФИЛЖ менее 50%, а уровень показателя ниже 30% считают критическим [16]. Вместе с тем, этот стандартный эхокардиографический параметр не всегда является в достаточной степени объективным, не учитывает состояние правого желудочка, не отражает диастолическую функцию желудочков сердца [17, 18]. Опыт многих кардиохирургических клиник, как и наш собственный, позволяет считать рассматриваемую группу больных неоднородной: в некоторых наблюдениях отмечают осложненное течение периоперационного периода [16], в других, с такими же низкими значениями ФИЛЖ, — благополучные госпитальный период и отдаленные результаты операции [19]. Таким образом, больные со сниженной ФИЛЖ, нуждающиеся в коронарном шунтировании, требуют дополнительного обследования. Эффективными, но сложными и дорогостоящими являются сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами [20], различные модификации «стресс-эхокардиографии» (с нагрузкой или добутамином) [21, 22], зондирование правых отделов сердца и легочной артерии термодилуционным катетером [22], контроль титра антител к адренергическим рецепторам миокарда [23].

Наш интерес привлекло определение содержания в крови В-типа НУП: BNP (B-type natriuretic peptide)

или NT-proBNP (non-active terminal B-type natriuretic peptide). Их биохимические свойства и функции подробно описаны [24]. Коротко говоря, активный гормон (BNP) и неактивный пептидный отрезок его предшественника (NT-proBNP) продуцируются миокардом в ответ на нагрузку, а возможно, и ишемию. Данные пептиды признаны информативными лабораторными маркерами сердечной недостаточности. В зарубежной кардиологической практике контроль содержания BNP/NT-proBNP является рутинным [25]. Относительные дешевизна и простота позволила использовать данный лабораторный метод в условиях городской больницы. Собственный опыт насчитывает 65 пациентов (55 мужчин и 10 женщин) с ФИЛЖ менее 35 (28±4)%, в возрасте 68±3 лет, которым предстояла операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (56±7 мин). Оказалось, что концентрация NT-proBNP варьировалась в широких пределах (110–5110 пг/мл) и не имела тесной корреляции с ФИЛЖ в указанном диапазоне ее значений (менее 35%). Дальнейший анализ показал, что прогнозировать осложненный периоперационный период следует при концентрации NT-proBNP более 1200 пг/мл. В группе больных с уровнем биомаркера менее указанного значения летальность отсутствовала, при содержании пептида 1200–2000 пг/мл составила 15%, а при уровне NT-proBNP более 2000 пг/мл — достигла 50%. При этом средние значения сниженной ФИЛЖ практически не различались между указанными группами [26]. Учитывая полученные результаты, мы считаем повышенное (>1200 пг/мл) содержание NT-proBNP показанием для предоперационного назначения левосимендана. Аналогичным образом для определения риска операции коронарного шунтирования может использоваться и исследование BNP. Сообщают, что его прогностически опасным уровнем является концентрация, превышающая 350–400 пг/мл [27].

Безусловно, левосимендан не является единственным средством специфической предоперационной подготовки больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Более широко известна превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) [28]. Ее очевидными недостатками являются инвазивность, ограничение подвижности больного и необходимость его пребывания в отделении реанимации. Тем не менее полагаем, что эти два метода не следует противопоставлять и рассматривать в качестве альтернативных. По-видимому, предоперационное применение ВАБК целесообразно при неэффективности левосимендана. В этой связи кардинальным является вопрос об оценке адекватности предоперационной подготовки. По нашему мнению, последовательным методическим подходом можно считать контроль динамики НУП В-типа на фоне проводимых лечебных мер. Ранее сообщали о снижении уровня NT-proBNP на фоне длительной (1–2 суток) предоперационной ВАБК и дальнейшем успешном оперативном лечении больных ИБС [29].

Мы обследовали 8 больных с ФИЛЖ менее 35% и повышенным (>1200 пг/мл) уровнем NT-proBNP, которым перед реваскуляризацией миокарда вводили левосимендан. Инфузию проводили в течение 24 ч и прекращали за сутки до операции. При этом зарегистрировали снижение концентрации NT-proBNP с 2415±335 до 1752±204 пг/мл ($p=0,117$), степень снижения колебалась от 13 до 40 (26±3,8)%. Очевидна необходимость дальнейших исследований в данном аспекте.

Приведенные здесь данные и рассуждения позволили нам предварительно сформировать протокол подготовки больных со сниженной ФИЛЖ (менее 35%) к операции коронарного шунтирования. При выявлении ФИЛЖ ниже 35% необходимо определение уровня NT-proBNP (или BNP). Если содержание НУП является прогностически опасным, несмотря на подобранную стандартную терапию, целесообразно предоперационное введение левосимендана. Для оценки эффективности препарата следует проконтролировать динамику концентрации НУП. В случае ее снижения до прогностически безопасного уровня больной может быть оперирован. В противном случае можно считать показанной предоперационную ВАБК. При этом важно учитывать продолжительный период инотропного и миокардиопротективного эффектов левосимендана. Это обстоятельство позволит при необходимости сочетать положительное влияние препарата с действием ВАБК в рамках представленного алгоритма. Подчеркнем, что предлагаемый нами протокол является лишь предварительным. Подтверждение его эффективности потребует дальнейших исследований.

Гораздо меньший опыт имеется при подготовке больных к хирургической коррекции пороков клапанов сердца. Механические нарушения внутрисердечной гемодинамики формально являются противопоказанием к назначению левосимендана. Однако, по всей видимости, препарат может быть применен при тех вариантах пороков, когда обосновано и рекомендовано использование традиционных кардиотоников и вазодиляторов. Прежде всего, в эту группу входят пациенты с недостаточностью клапанов сердца и сниженной ФИЛЖ. Кроме того, потенциальными кандидатами для терапии левосименданом могут быть и те больные стенозом устья аорты, у которых снижение пикового градиента на аортальном клапане (менее 40 мм рт. ст.) при выраженном ограничении его систолического открытия сочетается с критическим уменьшением ФИЛЖ (менее 30%) [30]. Эффективность и безопасность левосимендана в указанных клинических ситуациях требуют дальнейших исследований.

В окончании данного раздела, основываясь на собственном опыте, укажем, что предоперационная постоянная (без болюса) инфузия стандартной дозы (12,5 мг) левосимендана больным ИБС в течение суток достаточно безопасна. Данная лечебная мера может проводиться в условиях неинвазивного мониторинга в кардиохирургическом или кардиологическом отделениях.

Терапия левосименданом послеоперационной сердечной недостаточности

Эффективность левосимендана при лечении послеоперационной сердечной недостаточности в настоящее время не вызывает сомнений. Первоначально клинический опыт касался применения данного препарата в случаях постперфузионного кардиогенного шока [31, 32]. Однако, на наш взгляд, использование левосимендана наиболее своевременно на ранних стадиях развития миокардиальной дисфункции после операции на сердце. Другими словами, проблема рационального назначения левосимендана в значительной степени — это проблема ранних диагностических критериев постперфузионной сердечной недостаточности. В этой связи полагаем, что адекватно сформулировать показания к послеоперационному введению этого лекарственного средства можно лишь в условиях развернутого мониторинга ЦГД. Методами такого контроля кровообращения являются применение катетера Swan-Ganz и периоперационная эхокардиография. Ранее сообщали о том, что именно указанные методики предоставляют наиболее ранние показатели развивающейся после коронарного шунтирования сердечной недостаточности. Таковыми являются низкий сердечный индекс (СИ), повышение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и уменьшение ФИЛЖ в трансгастральной эхокардиографической позиции [11, 12, 33]. Причем названный ультразвуковой показатель имел наибольшую информативность, являясь предиктором не только летальности от ОСН, но и пролонгированной послеоперационной потребности в инотропной поддержке или ВАБК. Таким образом, опираясь на полученные ранее данные, можно рекомендовать применение левосимендана не только при синдроме низкого сердечного выброса [31], но и при стойком снижении ФИЛЖ менее 40% в постперфузионный или послеоперационный период. Такие же традиционные симптомы послеоперационной миокардиальной дисфункции, как выраженный лактат-ацидоз на фоне резко сниженной оксигенации смешанной венозной крови, интерстициальный или альвеолярный отек легких, артериальная гипотензия и потребность в крайне высоких дозировках симпатомиметиков следует считать неприемлемо поздними. Тем не менее и в столь тяжелой клинической ситуации присоединение левосимендана к традиционному алгоритму интенсивной терапии считают обоснованным [34]. Отметим, что термин «кардиогенный шок» может по-разному определяться теми или иными исследователями. Так, Fuhrmann et al. [35] сообщают, что левосимендан приводит к снижению 30-дневной летальности от кардиогенного шока с 69 до 37%. При этом авторы использовали относительно удовлетворительные показатели в качестве диагностических критериев: СИ менее 2,5 л/мин/м², ДЗЛА более 18 мм рт. ст., систолическое артериальное давление не более 90 мм рт. ст. Безусловно, не все клиницисты готовы трактовать описанное состояние кровообращения как критиче-

ское. С другой стороны, можно приветствовать такую настороженность при оценке данных инвазивного мониторинга у кардиологических и кардиохирургических больных.

Левосимендан часто сравнивают с другими средствами лечения ОСН (не только послеоперационной), такими как симпатомиметические кардиотоники, чаще всего добутамин, и ВАБК. Более того, указанные варианты лечебной тактики нередко противопоставляют друг другу [35–39]. Полагаем, что такой методический подход не всегда обоснован. Необходимо принимать во внимание отсроченный характер наступления инотропного эффекта при введении левосимендана. Это свойство препарата не позволяет отказаться от традиционных методов кардиотропной терапии, прежде всего, симпатомиметиков, а при их неэффективности — от ВАБК или метаболической поддержки миокарда инсулином [40–42], заменяя данные лечебные меры только левосименданом. На наш взгляд, целесообразно использовать все имеющиеся средства для скорейшей стабилизации функции оперированного сердца, рассчитывая также и на более позднее, но стойкое действие «кальциевого сенситайзера». Примером этой тактики при так называемой рефрактерной постперфузионной сердечной недостаточности можно назвать комбинированное назначение высоких доз инсулина и левосимендана. Мы наблюдали 8 (6 мужчин и 2 женщины) больных в возрасте 64±12 года, у которых после шунтирования 3±1 коронарных артерий в условиях ИК развилась тяжелая ОСН, резистентная к адреналину в дозе более 300 нг/кг/мин и ВАБК. Критериями рефрактерной ОСН были СИ менее 1,7 л/мин/м²; ДЗЛА более 20 мм рт. ст., ФИЛЖ менее 20%; среднее артериальное давление менее 70 мм рт. ст. Для восстановления адекватной производительности сердца, на фоне неэффективности адреналина, использовали высокие дозы инсулина (суммарно 1370±611 ед.). Эта методика метаболической поддержки оперированного сердца подробно описана и обоснована ранее [40]. Параллельно с инсулином и катехоламинами начинали введение левосимендана (12,5 мг в течение суток без болюса). Долгосрочную (более недели) нормализацию СИ и ФИЛЖ отметили у 6 пациентов, а 4 больных были выписаны из стационара. При этом изолированное применение метаболической инсулинотерапии постперфузионного кардиогенного шока ($n=16$) сопровождалось 25%-й выживаемостью, а длительную стабилизацию производительности сердца наблюдали только в 50% наблюдений. Продолжение же только стандартной терапии симпатомиметиками в описанной клинической ситуации не принесло успеха ни в одном случае. Кратко обсуждая эти результаты, подчеркнем, что речь идет о крайне тяжелой, фактически, фатальной, постперфузионной сердечной дисфункции. Малое количество наблюдений (опыт одной клиники) не позволяет статистически подтвердить эффективность совместного назначения симпатомиметиков, инсулина и левосимендана, однако описанная тенденция к повышению результативности интенсивной терапии,

несомненно, заслуживает внимания. Полагаем, что инсулинотерапия была причиной быстрого улучшения сердечной деятельности, тогда как долгосрочная нормализация ЦГД связана со стойким фармакологическим эффектом левосимендана. Ни в одном случае постоянная медленная инфузия препарата (12,5 мг равномерно в течение суток) не приводила к каким-либо осложнениям. Таким образом, традиционные симпатомиметики, препараты для метаболической поддержки поврежденного миокарда (инсулин, глюкоза) и левосимендан занимают свои фармакодинамические и фармакокинетические «ниши», и их комбинированное применение является, на наш взгляд, обоснованным.

Повторные введения левосимендана

Левосимендан нередко позиционируют как препарат для однократного введения во время декомпенсации хронической сердечной недостаточности [43, 44]. В анестезиологии и кардиохирургии сложилось представление о периоперационной сердечной недостаточности как о временном, транзиторном синдроме, неизбежно регрессирующем при успешной интенсивной терапии. В литературе практически отсутствуют систематизированные сведения об отдаленных результатах кардиохирургических вмешательств, осложнившихся ОН. Вместе с тем, больные, перенесшие тяжелую периоперационную дисфункцию миокарда, несомненно, нуждаются в пристальном внимании. Полагаем, что так называемые «острая» и «хроническая» сердечные дисфункции в описанной клинической ситуации представляют собой единый патофизиологический процесс, требующий преемственности лечебных мер. Имеется категория пациентов в том числе оперированных на сердце, у которых стандартное однократное назначение левосимендана не приводит к достаточно выраженному и продолжительному улучшению сократительной функции миокарда.

Возможность и эффективность повторного введения левосимендана в течение первой недели после кардиохирургических вмешательств остается недостаточно изученной, исследования этой проблемы носят характер отдельных наблюдений [31, 45]. Сообщают, в частности, об успешном лечении тяжелой правожелудочковой недостаточности с помощью двух введений препарата в течение 4-х послеоперационных суток [45]. Однако этот небольшой опыт позволяет с определенной долей уверенности говорить лишь о безопасности повторного назначения левосимендана в ранние сроки после операции на сердце. Эффективность же такого применения лекарственного средства еще требует подтверждения.

В более отдаленные послеоперационные сроки (недели, месяцы) у кардиохирургических больных с сохраняющейся или рецидивирующей сердечной недостаточностью целесообразность использования левосимендана, на наш взгляд, не вызывает сомнений. В этой клинической ситуации могут быть применены те же методические подходы, что и в терапевтической

кардиологии. Перспективным представляется так называемое «НУП-ориентированное» или «НУП-контролируемое» введение левосимендана для лечения и профилактики сердечной недостаточности. Такая лечебная тактика, предложенная для предоперационной подготовки (см. выше), ранее подтвердила свою эффективность при длительной терапии миокардиальной дисфункции в кардиологической практике [46, 47]. Среди немногих публикаций об эффективности левосимендана в отдаленные послеоперационные сроки выделим наблюдение И. А. Козлова с соавт., которые описали успешное «BNP-контролируемое» лечение правожелудочковой недостаточности сердечного трансплантата в течение нескольких месяцев после ортотопической трансплантации [48]. При этом повторяющиеся назначения кальциевого сенситайзера привели к стабилизации производительности пересаженного сердца и почти десятикратному снижению концентрации BNP.

К сожалению, уровень НУП В-типа не может быть ориентиром для терапии левосименданом непосредственно после кардиохирургической операции, т. к. выраженный прирост концентрации этих пептидов является «нормальным» в течение нескольких суток после пережатия аорты и кардиоплегии [49].

Заключение

Левосимендан остается достаточно новым для отечественной кардиоанестезиологии, инотропным препаратом с оригинальным и продолжительным фармакодинамическим действием. Несмотря на высокую стоимость и побочные эффекты, основанное на ранних объективных критериях миокардиальной недостаточности применение препарата способно оптимизировать анестезиолого-реаниматологическое пособие у кардиохирургических больных высокого риска. Назначение этого лекарственного средства возможно на любом этапе пред- и периоперационного периодов. При этом левосимендан не следует всегда рассматривать в качестве альтернативы таким традиционным лечебным мерам, как симпатомиметическая терапия и ВАБК.

Опубликованные в 2010 г. результаты мета-анализа крупнейших рандомизированных исследований применения левосимендана в кардиохирургии демонстрируют почти 3-кратное снижение летальности у больных высокого риска [50]. По данным другого мультицентрового анализа, выполненного в том же исследовательском центре (Милан, Италия), левосимендан, наряду с инсулином и ингаляционными анестетиками, включен в тройку фармакологических средств, способствующих снижению летальности в кардиоанестезиологической практике [51].

Для определения эффективности различных вариантов назначения препарата в отдельных группах кардиохирургических пациентов необходимо дальнейшее накопление клинического опыта. В этой связи несомненный интерес представляют появившиеся отдельные со-

общения о назначении левосимендана детям раннего возраста [31, 52], больным с пересаженным сердцем [48].

В заключение согласимся с утверждением М. Salmerpra и Н. Eriksson о том, что потенциал левосимендана в кардиохирургии может быть реализован в боль-

шей степени, если препарат применяется в качестве ранней или профилактической лечебной меры — до операции или при появлении первых, возможно, клинически незначимых признаков сердечной недостаточности [53].

Литература

- Petersen J. W., Felker G. M. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (1 Suppl): S106–S111.
- Arif S. A., Mergenhagen K. A., Del Carpio R. O., Ho C. Treatment of systolic heart failure in the elderly: an evidence-based review. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44 (10): 1604–1614.
- Павлюкова Е. П., Александрия Л. Г., Мерай И. А. и соавт. Инотропная терапия при острой сердечной недостаточности: перспективы применения нового сенситизатора кальциевых каналов — левосимендана. *Клин. фармакология и терапия* 2005; 14 (3): 79–84.
- Nijhawan N., Nicolosi A. C., Montgomery M. W. et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 34 (2): 219–228.
- Kivikko M., Antila S., Eha J. et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42 (1): 43–51.
- Lilleberg J., Salmenperä M. The effects of levosimendan on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow early after coronary artery bypass grafting. *Crit. Care* 2002; 6 (Suppl 1): 140.
- Müller S., How O.J., Jakobsen O. et al. Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (2): 277–285.
- Ross J.Jr. Afterload mismatch and preload reserve: A conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1976; 18 (4): 255–264.
- Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6 (3): 257–260.
- Reich D. L., Mittnacht A. J., London M. L., Kaplan J. A. Monitoring of the heart and vascular system. In: Kaplan's Cardiac Anesthesia. Kaplan J. A., Reich D. L., Lake C. L., Konstadt S. N. (eds.). 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 385–436.
- Буравихина Т. А., Сандриков В. А., Ковалевская О. А. и соавт. Чреспищеводная эхокардиография в оценке лечения «оглушенного» миокарда. Ультразвуковая диагностика 2000; 2: 36–39.
- Харитоновна Н. И., Мацкеплишвили С. Т., Асымбекова Э. У. Чреспищеводный эхокардиографический мониторинг после окончания основного этапа операции аортокоронарного шунтирования. В кн.: Бокерия Л. А., Бузашвили Ю. И. (ред.). Чреспищеводная эхокардиография в коронарной хирургии. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 1999. 70–85.
- Jalanko M., Kivikko M., Harjola V. P. et al. Oral levosimendan improves filling pressure and systolic function during long-term treatment. *Scand. Cardiovasc. J.* 2011; 45 (2): 91–97.
- Kersten J. R., Montgomery M. W., Pagel P. S., Wartler D. C. Levosimendan a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K-ATP channels. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (1): 5–11.
- Бокерия Л. А., Работников В. С., Бузашвили Ю. И. и соавт. Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика лечения). М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2001. 195.
- Nashef S., Roques F., Michel P. et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 16 (1): 9–13.
- Denault A. Y., Couture P., Buithieu J. et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction as predictors of difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can. J. Anesth.* 2006; 53 (10): 1020–1029.
- Judge K.W., Pawitan Y., Caldwell J. et al. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 (2): 377–382.
- Hausmann H., Ennker J., Topp H. et al. Coronary artery bypass grafting and heart transplantation in end-stage coronary artery disease: a comparison of hemodynamic improvement and ventricular function. *J. Card. Surg.* 1994; 9 (2): 77–84.
- Шумаков В. И., Остроумов Е. Н. Радионуклидные методы диагностики в клинике ишемической болезни и трансплантации сердца. М.: Дрофа; 2003. 222.
- Дядык А. И., Багрий А. Э., Лебедев И. А. и соавт. Стресс-эхокардиография. *Кардиология* 1996; 36 (1): 57–60.
- Palmgren I., Hultman J. Low-dose dobutamine stress and left ventricular wall motion monitored with transesophageal echocardiography versus hemodynamic data derived from pulmonary artery catheterization in patients scheduled for CABG. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (10): 1241–1245.
- Дзыбинская Е. В., Рулева Н. Ю. Современные подходы к анестезиологическому обеспечению операций по поводу ИБС у больных с выраженным нарушением сократимости миокарда. Маг-лы 7-го Всероссийс. съезда анестезиологов-реаниматологов. 2002. 12.
- Козлов И. А., Харламова И. Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология* 2009; V (1): 89–97.
- Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6 (3): 359–365.
- Мороз В. В., Никифоров Ю. В., Кричевский Л. А. и соавт. Значение сердечного пептида nt-proBNP в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. *Общая реаниматология* 2010; V (2): 38–42.
- Hutless R., Kazanegra R., Madani M. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (10): 1873–1879.
- Яворовский А. Г., Еременко А. А., Зюляева Т. П. и соавт. Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация при хирургической реваскуляризации миокарда. *Хирургия* 2006; 1: 4–10.
- Козлов И. А., Кричевский Л. А., Шумаков Д. В. и соавт. Плазменный уровень неактивной части предшественника В-типа натрийуретического пептида как предиктора функции сердца при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология* 2006; 3: 34–38.
- Cook D. J., Housmans P. R., Renfeld K. H. Valvular heart disease: replacement and repair. In: Kaplan's Cardiac Anesthesia. Kaplan J. A., Reich D. L., Lake C. L., Konstadt S. N. (eds.). 5th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2006. 645–690.
- Лобачева Г. В., Старовойтов А. А., Харькин А. В., Квасников Б. Б. Первый опыт применения левосимендана у пациентов с низким сердечным выбросом после кардиохирургических вмешательств. *Детские болезни сердца и сосудов* 2005; 4: 58–64.
- Vetrugno L., Bassi F., Giordano F. Levosimendan in patients with acute cardiogenic shock, not responders to conventional therapy. *Crit. Care* 2007; 11 (Suppl 2): 224.
- Кричевский Л. А., Козлов И. А. Прогнозирование сроков нормализации сердечной функции после операций с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология* 2007; III (5–6): 153–156.
- Buerke M., Prondzinsky R. Levosimendan in cardiogenic shock: better than enoximone! *Crit. Care Med.* 2008; 36 (8): 2450–2451.
- Fuhrmann J. T., Schmeisser A., Schulze M. R. et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (8): 2457–2266.
- Mebazaa A., Nieminen M., Filippatos G. et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11 (3): 304–311.
- Elahi M. M., Lam J., Asopa S., Matata B. M. Levosimendan Versus an intra-aortic balloon pump in adult cardiac surgery patients with low cardiac output. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011; 2: 91–97.
- Kumar S. Dobutamine kills good hearts! Levosimendan may not. *Intern. J. Cardiol.* 2003; 2 (1): 10–14.
- Omerovic E., Waagstein F., Swedberg K. Is levosimendan better than dobutamine in acute heart failure in patients on beta-blockade treatment? What is the evidence? *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (4): 313–314.
- Козлов И. А., Пилыева И. Е., Жужарева Е. Ю., Сазонцева И. Е. Использование сверхвысоких доз инсулина для лечения тяжелой сердечной недостаточности во время кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология* 1992; 3: 22–27.
- Albacker T. B., Carvalho G., Schricker T., Lachapelle K. Myocardial protection during elective coronary artery bypass grafting using high-dose insulin therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (6): 1920–1927.
- Szabo Z., Hokanson E., Maros T., Svedjeholm R. High dose glucose-insulin-potassium after cardiac surgery: a retrospective analysis of clinical safety issues. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47 (4): 383–390.

43. Белоусов Ю. Б., Ерофеева С. Б. Левосимендан — новый препарат для лечения сердечной недостаточности. Фарматека 2004; 8: 56–61.
44. Innes C. A., Wagstaff A. J. Levosimendan: a review of its use in the management of acute decompensated heart failure. Drugs 2003; 63 (23): 2651–2671.
45. Наумов А. Б., Байтин А. Е., Кутин А. М. и соавт. Применение левосимендана для лечения кардиогенного шока, связанного с развитием острой правожелудочковой недостаточности после аортокоронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; 49 (1): 79–81.
46. Feola M., Lombardo E., Taglieri C. et al. Effects of levosimendan/furosemide infusion on Plasma Brain Natriuretic Peptide, echocardiographic parameters and cardiac output in end-stage heart failure patients. Med. Sci. Monit. 2011; 17 (3): P13–P117.
47. Porapakham P., Porapakham P., Zimmet H. et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2010; 170 (6): 507–514.
48. Козлов И. А., Соколов В. В., Тимурбаев В. Х. и соавт. Длительная ВНР-контролируемая терапия левосименданом при правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца. Мат-лы 11 (выездной) сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов. Голицино; 2010. 23.
49. Georges A., Forestier F., Valli N. et al. Changes in type B natriuretic peptide (BNP) concentrations during cardiac valve replacement. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2004; 25 (6): 941–945.
50. 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. Vasc. Anesth. 2010; 24 (1): 51–57.
51. Landoni G., Augoustides J. G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. Acta Anaesthesiol. Scand. 2011; 55 (3): 259–266.
52. Скопец А. А., Барбухатти К. О., Борисков М. В. и соавт. Первый опыт лечения острой сердечной недостаточности у новорожденного после кардиохирургической операции с использованием левосимендана («Симдакс» фирмы «Orion pharma»). Патология кровообращения и кардиохирургия 2004; 3: 75–76.
53. Salmenpera M., Eriksson H. Levosimendan in perioperative and critical care patients. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2009; 22 (4): 496–501.

Поступила 26.04.11

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломого образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.