

Современные и потенциальные возможности применения левосимендана в лечении сердечной недостаточности и септического шока: обзор литературы

В.А. Бобошко^{1,*}, Е.И. Зибарева¹, В.В. Ломиворотов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² Медицинский центр им. Милтона С. Херши в Пенсильвании, Пенсильвания, США

Реферат

Левосимендан относят к классу препаратов — сенситизаторов кальция, который проявляет свои положительные инотропные эффекты за счет увеличения сродства тропонина С миокарда к кальцию без дополнительной потребности миокарда в кислороде, что выгодно отличает его от катехоламинов и присущих им негативных эффектов (ишемия миокарда, аритмии, вазоконстрикция, гипергликемия). В 2000 г. препарат был впервые применен для краткосрочного лечения декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). По прошествии более чем 20 лет клиническое применение левосимендана охватило довольно широкую область среди пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, и его использование вышло далеко за рамки первичных показаний. На текущий момент левосимендан исследован более чем в 200 рандомизированных исследованиях у пациентов с различными клиническими профилями: острая декомпенсация ХСН, прогрессирующая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, терапия синдрома низкого сердечного выброса в кардиохирургии, периоперационное использование в детской кардиохирургии, септический шок, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, кардиомиопатия Такоцубо, пациенты с механическими устройствами поддержки кровообращения. В данном обзоре рассмотрены фармакологические особенности препарата и ключевые рандомизированные клинические исследования, посвященные использованию левосимендана у различных категорий пациентов, помимо официально рекомендованных показаний. Также в статье представлен краткий обзор текущих и запланированных рандомизированных исследований.

Levosimendan: current and possible areas of clinical application: A review

V.A. Boboshko^{1,*}, E.I. Zibareva¹, V.V. Lomivorotov²

¹ E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

² Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania, USA

Abstract

Levosimendan belongs to the class of calcium sensitizers, which exhibits its positive inotropic effects by increasing the affinity of troponin from the myocardium to calcium without additional myocardial oxygen demand, what favorably distinguishes it from catecholamines and their negative effects (myocardial ischemia, arrhythmias, vasoconstriction, hyperglycemia). In 2000, the drug was first used for the short-term treatment of decompensated chronic heart failure. After more than 20 years, the clinical use of levosimendan has covered a wide area among patients with pathology of the cardiovascular system and its use has gone far beyond the primary indications. To date, the drug has been studied in more than 200 randomized trials in patients with various clinical profiles: acute decompensation of chronic heart failure, progressive heart failure, acute myocardial infarction, cardiogenic shock, therapy of low cardiac output syndrome in cardiac surgery, perioperative use in pediatric cardiac surgery, septic shock, pulmonary hypertension, right ventricular failure, Takotsubo cardiomyopathy, patients with mechanical circulatory support devices. This review highlights the pharmacological features of the drug and key randomized clinical trials on the use of levosimendan in various categories of patients, in addition to officially recommended indications. The article also provides a brief overview of current and planned randomized trials.



КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, синдром низкого сердечного выброса, кардиохирургия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок, левосимендан

* *Для корреспонденции:* Бобошко Владимир Александрович — канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия; e-mail: vaboboshko@gmail.com

✉ *Для цитирования:* Бобошко В.А., Зибарева Е.И., Ломиворотов В.В. Современные и потенциальные возможности применения левосимендана в лечении сердечной недостаточности и септического шока: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:122–136. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-122-136>

📅 *Поступила:* 21.02.2022

📅 *Принята к печати:* 03.06.2023

📅 *Дата онлайн-публикации:* 28.07.2023

KEYWORDS: heart failure, low cardiac output syndrome, cardiac surgery, myocardial infarction, cardiogenic shock, levosimendan

* *For correspondence:* Vladimir A. Boboshko — Cand. Med. Sci., Head of the Anesthesiology-Resuscitation Department, anesthesiologist, National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia; e-mail: vaboboshko@gmail.com

✉ *For citation:* Boboshko V.A., Zibareva E.I., Lomivorotov V.V. Levosimendan: current and possible areas of clinical application: A review. Annals of Critical Care. 2023;3:122–136. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-122-136>

📅 *Received:* 21.02.2022

📅 *Accepted:* 03.06.2023

📅 *Published online:* 28.07.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-122-136

Введение

Левосимендан — препарат комбинированного действия (инодilatator), которое выражается в положительном инотропном и вазодилатирующем эффектах [1]. С момента первого клинического использования препарата прошло уже более 20 лет. Левосимендан был внедрен в клиническую практику для кратковременного лечения декомпенсированной тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН). Его использование особенно актуально для ситуаций, когда требуется снизить потребность в препаратах с положительным инотропным действием, которые, как известно, негативно влияют на прогноз у пациентов с ХСН. Эффективность и безопасность препарата подтверждены в ходе экспериментов и данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием более 9000 пациентов в мире (около 1500 публикаций).

Более 200 клинических исследований оценивали левосимендан в различных терапевтических ситуациях: лечение декомпенсированной сердечной недостаточности (СН), периоперационное использование в кардиохирургии, включая прогрессирующую СН, терапия кардиогенного шока (КШ), защита внутренних органов, терапия сепсиса и т. д. Клинический интерес к препарату, а также актуальность его использования в разных областях подтверждаются большим количеством проведенных

метаанализов (более 60), 31 из которых был проведен за последние 5 лет. Исходя из полученных данных, в подавляющем большинстве случаев левосимендан оказывал положительное влияние на рассматриваемые исходы, но, в зависимости от выбранных конечных точек, не всегда удавалось выявить достоверную статистическую разницу [2].

Цель данного обзора — обобщить актуальные данные о клиническом применении левосимендана у пациентов с различными формами СН, сепсис-индуцированной дисфункцией миокарда и его возможном использовании в потенциально новых областях кардиологии, кардиохирургии, помимо рекомендованных показаний.

Фармакокинетические и фармакодинамические особенности левосимендана

Левосимендан на 97–98 % связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Около 5 % дозы препарата метаболизируется в тонкой кишке путем окисления до аминофенилпиридазинона (OR-1855), который после реабсорбции в системный кровоток биотрансформируется в плазме крови до активного

метаболита OR-1896, имеющего гемодинамические и фармакологические свойства, аналогичные свойствам исходного препарата. Эти метаболиты могут оказывать длительное влияние на показатели гемодинамики (в течение 7–9 суток после прекращения 24-часовой инфузии препарата).

Эффекты препарата реализуются за счет тройного механизма действия (рис. 1):

- 1) увеличение чувствительности тропонина С к кальцию в кардиомиоцитах;
- 2) активация АТФ-зависимых калиевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов;
- 3) активация АТФ-зависимых калиевых каналов в митохондриях кардиомиоцитов [3].

Левосимендан повышает сердечный выброс, ударный объем, увеличивает фракцию выброса и частоту сердечных сокращений, снижает систолическое и диастолическое артериальное давление, давление заклинивания в капиллярах легких (ДЗЛК), давление в правом предсердии и общее периферическое сосудистое сопротивление. Инфузия левосимендана вызывает увеличение коронарного кровотока у пациентов, перенесших вмешательство на коронарных артериях, и улучшает перфузию миокарда у пациентов с ХСН.

Наиболее частыми побочными эффектами могут быть артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца, гипокалиемия, головная боль.



Рис. 1. Механизм действия левосимендана

АТФ — аденозинтрифосфат.

Fig. 1. Mechanism of levosimendan action

АТФ — adenosine triphosphate.

Декомпенсированная сердечная недостаточность

Острая декомпенсированная СН остается одной из главных проблем системы здравоохранения [4]. Оптимальная схема лечения таких пациентов до сих пор является комплексным и сложным вопросом. В небольших рандомизированных исследованиях показано достоверное улучшение клинического состояния и почечной функции у данной группы пациентов [5]. В многоцентровом исследовании LIDO использование левосимендана у пациентов с СН выражалось в приросте сердечного выброса, снижении ДЗЛК (28 % vs 15 %, $p = 0,022$), а также в улучшении показателей выживаемости по сравнению с добутамином через 1 мес. (8 % vs 17 %) и 6 мес. после терапии (26 % vs 38 %, $p = 0,029$) [6].

В другом крупном РКИ, REVIVE II (600 пациентов с острой декомпенсированной СН), использовали схему с болюсным введением препарата в дозе 12 мкг/кг в течение 10 мин с последующей непрерывной инфузией 0,1 мкг/кг/мин. По сравнению с плацебо введение левосимендана приводило к уменьшению выраженности симптомов СН и снижению уровня натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP), а также сроков госпитализации ($p = 0,009$). Однако терапия левосименданом в данном исследовании приводила к большей частоте возникновения нежелательных побочных явлений и численно более высокому риску смерти через 90 дней (49/350 в группе левосимендана vs 40/350 в группе плацебо, $p = 0,29$). Следует отметить, что повышение летальности в исследовании было обусловлено пациентами с исходным уровнем систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст. [7].

Одним из последних, самых крупных на сегодняшний день исследований в этой области является РКИ SURVIVE (1327 пациентов, 75 центров). Согласно полученным результатам, как и в исследовании REVIVE, у пациентов в группе левосимендана отмечалось достоверное снижение уровня NT-proBNP по сравнению с добутамином. Несмотря на улучшение лабораторных показателей, авторам не удалось выявить различия в кратко- и долгосрочной выживаемости у пациентов при сравнении препарата с добутамином. Однако при субгрупповом анализе было обнаружено, что у 88 % пациентов с СН в анамнезе наблюдалась тенденция к снижению риска смерти на 31-й день в группе левосимендана [8]. Несмотря на отсутствие долгосрочных эффектов терапии левосименданом в исследованиях SURVIVE и REVIVE, проведенный позднее метаанализ (более 6000 пациентов) и существующий клинический регистр ALARM-HF (более 5000 пациентов) достоверно свидетельствуют о преимуществе выживаемости таких пациентов в отдаленном периоде [9]. Таким образом, опираясь на вышеупомянутые данные, можно сделать вывод, что применение левосимендана в этой

популяции пациентов как минимум не приводило к увеличению летальности, в то время как применение препаратов с положительным инотропным эффектом, таких как добутамин, было связано с увеличением показателей летальности при анализе долгосрочной выживаемости.

Прогрессирующая сердечная недостаточность

Большинство пациентов на последней стадии СН находятся в тяжелом состоянии, для которого характерны низкое качество жизни и потребность в частых госпитализациях. Трансплантация сердца и имплантация вспомогательных устройств поддержки кровообращения являются оптимальными вариантами, но доступность данных методик крайне ограничена. В связи с этим в качестве промежуточной симптоматической терапии пациентам требуется периодическая или постоянная инфузия препаратов с положительным инотропным эффектом. В этих условиях левосимендан обладает потенциальными преимуществами по сравнению с классическими катехоламинами: это устойчивый эффект после инфузии, синергизм с β -адреноблокаторами и отсутствие увеличения потребления кислорода [10]. Основными РКИ в этой области являются исследования LevoRep [11], LION-HEART [12], LAICA [13].

В исследовании LevoRep у 120 амбулаторных пациентов (11 центров) с прогрессирующей СН (фракция выброса $\leq 35\%$, III или IV функциональный класс [ФК] по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]) использовали 4 цикла инфузии левосимендана в дополнение к стандартной терапии, которые, согласно результатам, не приводили к достоверному улучшению функциональных возможностей или качества жизни по сравнению с плацебо.

Исследование LION-HEART, как и LevoRep, продемонстрировало достоверное снижение уровней NT-proBNP. Снижение частоты повторных госпитализаций показали авторы РКИ LAICA. Интермиттирующая терапия левосименданом хорошо переносилась пациентами, с сопоставимой частотой нежелательных явлений между группами и характерным для препарата снижением систолического артериального давления по сравнению с плацебо (LevoRep). В исследовании LION-HEART большая доля пациентов в группе левосимендана нуждалась в снижении дозы или прерывании лечения из-за клинически значимой гипотензии, хотя эта разница не была статистически значимой. Среди ограничений перечисленных исследований стоит отметить следующие:

1) небольшое количество пациентов в исследовании и циклов лечения, небольшая кумулятивная доза препарата (LevoRep);

- 2) недостаточный объем выборки для оценки клинических исходов (LION-HEART);
- 3) досрочное прекращение исследования, отсутствие данных о динамике NT-proBNP (LAICA).

Тем не менее результаты, полученные в ходе вышеупомянутых РКИ, позволяют сделать вывод о безопасности применения препарата у амбулаторных пациентов с ХСН, устойчивой к рекомендованной терапии, с целью улучшения симптомов и уменьшения частоты госпитализаций. Такая терапевтическая стратегия потенциально может оказать влияние на стабилизацию тяжелых пациентов с выраженным коморбидным фоном, ожидающих трансплантации сердца, а также стать вариантом паллиативного подхода [14].

Инфаркт миокарда

Несмотря на современные стандарты терапии, показатели выживаемости и количество осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложнившимся СН, остаются на достаточно высоком уровне [15]. У данной категории пациентов особенно ценной представляется терапия, которая не обладает дополнительной ишемической нагрузкой на миокард, не увеличивает его потребность в кислороде [1], устраняет гиперсимпатикотонию [16], что выгодно отличает левосимендан от классических катехоламинов и позволяет рассмотреть его применение в качестве перспективной стратегии [17].

Одним из первых крупных исследований в данной области является исследование RUSSLAN [18]. В данном РКИ (504 пациента, 21 медицинский центр) участники были разделены на 5 групп: плацебо или один из четырех режимов дозирования левосимендана. У пациентов с ИМ препарат в дозах 0,1–0,2 мг/кг/мин не вызывал гипотензии и ишемии, а также снижал риск смерти у пациентов с левожелудочковой недостаточностью как в раннем (11,7% vs 19,6%, $p = 0,031$), так и в отдаленном периодах (22,6% vs 31,4%, $p = 0,053$). Таким образом, авторы отнесли препарат к перспективной терапевтической стратегии для лечения левожелудочковой недостаточности вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ). К сожалению, дизайн исследования и количество запланированных пациентов не позволили авторам сделать достоверные выводы о влиянии левосимендана на летальность.

У 13,4% пациентов в исследовании SURVIVE, перенесших ОИМ, 31-дневная летальность была на 4% ниже в группе левосимендана по сравнению с группой добутамина, тогда как в подгруппе без ОИМ различий в показателях летальности отмечено не было [8].

В небольшом рандомизированном исследовании было показано, что левосимендан также улучшает систолическую и диастолическую функции «оглушенного»

миокарда при остром коронарном синдроме при выполнении ангиопластики. Улучшение эхокардиографических параметров сократимости миокарда было также подтверждено в исследовании у пациентов с ОИМ и тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA), фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40 % после первичной ангиопластики на фоне использования левосимендана [19].

По данным других исследований, левосимендан улучшал гемодинамические показатели и резерв коронарного кровотока у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) на фоне ИМ после первичной ангиопластики [20], а также был более эффективным (по сравнению с плацебо) при оценке комбинированной конечной точки (смерть, ишемия миокарда, прогрессирование СН) у пациентов с СН на фоне ИМ [21]. Несмотря на небольшую выборку некоторых исследований в данной области, проведенный ранее метаанализ продемонстрировал убедительные данные о безопасности левосимендана у пациентов с ИМ [22]. Авторы последнего метаанализа, основываясь на результатах 8 исследований, с осторожностью заявили о положительном влиянии левосимендана на кратко- и долгосрочные показатели летальности пациентов с ОИМ, ссылаясь на общую неоднородность исследований, включенных в анализ [23].

Кардиогенный шок

Ограниченное применение левосимендана при КШ обусловлено, с одной стороны, тем, что препарат обладает выраженным вазодилатирующим эффектом, с другой стороны, это отсроченное действие (2–5 ч) для проявления положительных гемодинамических эффектов в отсутствие нагрузочной дозы. В настоящий момент нами не найдено крупных РКИ, говорящих об убедительной эффективности препарата у данной категории пациентов. В небольших исследованиях показаны преимущества левосимендана в улучшении гемодинамики у пациентов с КШ вследствие ОИМ по сравнению с добутамином [24], другими катехоламинами [25], внутриаортальной баллонной контрпульсацией [26], однако это не выражается в увеличении показателей долгосрочной выживаемости [27].

Проведенный метаанализ исследований у пациентов с КШ показал, что левосимендан может уменьшить краткосрочную летальность при сравнении с добутамином, но не оказывает достоверного влияния на долгосрочные показатели выживаемости [28]. Другой метаанализ, включающий 13 рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, сравнивающих левосимендан со стандартной терапией или плацебо у взрослых пациентов с КШ и ИМ, не выявил влияния левосимендана на выживаемость [29].

В 2020 г. было опубликовано официальное заявление Европейского общества кардиологов о том, что левосимендан может быть использован в определенных подгруппах пациентов с КШ: получающих постоянную терапию β -блокаторами, имеющих сопутствующую острую правожелудочковую недостаточность или легочную гипертензию (ЛГ), учитывая влияние препарата на сопротивление легочных сосудов [30]. Но наиболее важным дополнением к имеющейся литературе о роли левосимендана при КШ стало обновление систематического Кокрейновского обзора (19 РКИ, 2385 пациентов) в 2020 г. [31]. Главный вывод этого обзора заключался в том, что результаты проведенных исследований в этой области совершенно неубедительны для внедрения в клиническую практику, поскольку в настоящий момент нет достоверных данных, что какая-либо специфическая инотропная или вазодилатирующая терапия снижает летальность у гемодинамически нестабильных пациентов с КШ.

Периоперационное использование в кардиохирургии

Периоперационная летальность при выполнении плановых кардиохирургических вмешательств составляет от 1 до 4 % [32], но может достигать 20 % при развитии синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ) [33]. Левосимендан был исследован в более чем 40 клинических исследованиях в кардиохирургии. Более ранние из них показали, что он может быть эффективным средством в профилактике и лечении СНСВ у пациентов этой группы [34]. В 2015 г. 27 экспертов (18 стран) в области анестезиологии, кардиохирургии, кардиологии, фармакологии, с учетом имеющихся данных клинических исследований, сформировали ряд рекомендаций по использованию левосимендана при выполнении кардиохирургических процедур [35]. Основными из них стали следующие:

- 1) предоперационное применение левосимендана актуально у пациентов с дисфункцией правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ;
- 2) при использовании вне операционной не рекомендовано введение болюсной дозы препарата, в отличие от интраоперационного применения;
- 3) оптимальным временем для начала предоперационной терапии левосименданом был предложен день, предшествующий операции;
- 4) рекомендуемая доза левосимендана составила 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч;
- 5) предпочтительным дополнительным инотропным препаратом у пациентов, получающих левосимендан, должен быть добутамин.

В заключение авторами были возложены большие надежды на получение новых данных из запланированных крупных рандомизированных исследований, находящихся на тот момент в активной фазе набора пациентов. Речь идет о многоцентровых РКИ: LICORN, СНЕЕТАН, LEVO-CTS.

В исследовании LICORN (13 госпиталей, 336 пациентов с ФВЛЖ $\leq 40\%$) оценивался эффект предоперационной инфузии левосимендана на снижение частоты развития СНСВ у пациентов с низкой ФВЛЖ после операции аортокоронарного шунтирования [36]. Левосимендан вводили после индукции анестезии в течение 24 ч со скоростью 0,1 мг/кг/мин. Послеоперационный СНСВ рассматривался как комбинированная конечная точка, включающая: потребность в инотропных препаратах в течение 48 ч после начала инфузии левосимендана; потребность в послеоперационных механических устройствах поддержки кровообращения; потребность в заместительной почечной терапии. Согласно полученным данным, комбинированной контрольной точки достигли 87/167 (52%) пациентов в группе левосимендана и 101/168 (61%) пациентов в группе плацебо, без достоверной статистической разницы ($p = 0,15$). Отсутствие статистической значимости в комбинированной первичной конечной точке могло быть обусловлено тем, что наблюдаемая частота событий в группе плацебо была ниже, чем планировалось (61% vs 65%); ожидалось также, что достижение комбинированной конечной точки будет снижено до 50% в группе левосимендана, но фактически оно составило 52%. Также возникают вопросы по времени начала терапии левосименданом, отсутствию болюсной дозы и количеству включенных пациентов, поскольку наблюдаемый эффект был меньше, чем ожидалось в соответствии с гипотезой исследования [37].

LEVO-CTS (70 центров, 882 пациента с предоперационной ФВЛЖ $< 35\%$) — III фаза клинического исследования левосимендана с целью допуска препарата для клинического использования в США и Канаде [38]. Инфузия исследуемого препарата (0,2 мг/кг/мин в течение 60 мин, затем 0,1 мг/кг/мин в течение 23 ч) или плацебо начиналась при индукции в анестезию, с целью оценить влияние препарата на развитие СНСВ у пациентов с плановыми или экстренными кардиохирургическими вмешательствами. Авторы не обнаружили статистически значимого эффекта лечения на комбинированную первичную конечную точку (смерть, периоперационный ИМ, потребность в заместительной почечной терапии или механической поддержке кровообращения). Однако у пациентов в группе левосимендана было достоверно меньше летальных исходов (20/428; 4,7%) по сравнению с пациентами группы плацебо (30/421; 7,1%, $p = 0,12$), меньше случаев СНСВ (78 vs 108, $p = 0,007$) и потребности в инотропной поддержке (235 vs 264, $p = 0,02$).

Также достоверный положительный эффект препарата был обнаружен при проведении *post hoc* анализа, где у пациентов с изолированным аортокоронарным шунтированием летальность была ниже в группе левосимендана: ([6/284; 2,1%] vs [22/279; 7,9%], $p = 0,0016$). Главной целью данного исследования была оценка профилактического эффекта левосимендана, оказываемого на развитие СНСВ, а не на возможности терапии этого синдрома, но, следуя раннее опубликованным рекомендациям [35], с целью реализации этих эффектов препарата лечение следует начинать накануне операции либо использовать схему с болюсным введением в операционной. Возможно, данный факт не позволил объективно оценить и выявить эффект препарата на всей популяции пациентов в исследовании. В связи с этим очень интересными представляются результаты обобщенного анализа исследований LICORN и LEVO-CTS, опубликованные в 2018 г. [39]. Согласно полученным данным, летальность к 3-му месяцу по комбинированной точке (по двум исследованиям) в группе левосимендана составила 2,9%, а в группе плацебо — 7,7% ($p = 0,0026$).

В исследовании СНЕЕТАН (14 центров, 506 пациентов) левосимендан или плацебо вводили кардиохирургическим пациентам, у которых в соответствии с заранее определенными критериями развился послеоперационный СНСВ [40]. В дополнение к стандартной терапии пациенты были рандомизированы для введения левосимендана (в виде непрерывной инфузии) или плацебо в течение 48 ч или до перевода из отделения интенсивной терапии. Авторы не выявили достоверной разницы в 30-дневной летальности между группами левосимендана (32/12; 9%) и плацебо (33/12; 8%), $p = 0,97$, так же как во вторичных конечных точках и в частоте нежелательных явлений (гипотензия, аритмия). Стоит отметить, что данное исследование обладало также рядом серьезных ограничений:

- 1) досрочное прекращение набора пациентов в связи с отсутствием разницы по первичной конечной точке (30-дневная летальность), что могло увеличить вероятность ошибки II типа во вторичных конечных точках;
- 2) не проводился систематический сбор данных о сердечном выбросе, критерии включения главным образом были основаны на потребности в инотропных препаратах, что могло привести к набору пациентов без истинной сердечной дисфункции;
- 3) допущено нарушение инструкции по применению препарата, который использовали в данном исследовании (12,5 мг левосимендана разводили в 100 мл вместо 500 мл раствора глюкозы), что, соответственно, могло повлиять на количество растворившегося левосимендана в данном объеме и вызывает вопрос о той дозе препарата, которая вводилась пациентам.

Еще одним направлением исследования левосимендана в кардиохирургии стало его сравнение с внутри-аортальной баллонной контрпульсацией [41], а также при выполнении операций в условиях кардиоплегической защиты и без нее (параллельное искусственное кровообращение) у пациентов с низкой ФВЛЖ. Небольшое рандомизированное исследование показало, что концентрация тропонина I была достоверно ниже в группе левосимендана и кардиopleгии по сравнению с группой на работающем сердце в условиях параллельного искусственного кровообращения [42]. Однако, учитывая небольшой объем выборки пациентов, полученные ранее результаты требуют подтверждения в более крупных рандомизированных исследованиях.

Другой областью кардиохирургии, где может быть полезен левосимендан, является ортотопическая трансплантация сердца. Авторы ретроспективного исследования изучили влияние послеоперационной терапии левосимендана (150 пациентов) [43]. Было обнаружено, что раннее начало использования препарата обладало рядом статистически значимых преимуществ в клинических исходах: это сокращение продолжительности вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО) ($5,1 \pm 3,5$ дня *vs* $12,6 \pm 9,3$ дня, $p < 0,01$) и снижение летальности ($0,0\%$ *vs* $33,3\%$, $p < 0,01$). Меньшая продолжительность поддержки кровообращения с помощью ВА-ЭКМО достоверно снижала потребность в гемотрансфузиях ($p < 0,05$) и длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (279 ± 235 ч *vs* 428 ± 293 ч, $p = 0,03$) у пациентов с более ранним началом терапии левосименданом.

Данные об эффективности левосимендана в кардиохирургии, полученные ранее в небольших исследованиях, в настоящий момент не нашли подтверждения в наиболее крупных РКИ. Однако наличие серьезных ограничений, имеющихся в исследованиях LICORN, СНЕЕТАН, LEVO-CTS, позволяет предполагать наличие положительного эффекта левосимендана у данной категории пациентов. Вне зависимости от размеров исследования были получены схожие данные о безопасности левосимендана у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, с низкой ФВЛЖ и риском развития СНСВ, а также получавших инфузию вазопрессоров и/или катехоламинов. Отсутствие достоверной разницы по первичным конечным точкам в исследованиях LICORN, СНЕЕТАН, LEVO-CTS не исключает того факта, что левосимендан может быть эффективен у отдельных категорий пациентов, оперированных на сердце.

Периоперационное использование в детской кардиохирургии

Частота развития СНСВ у детей после коррекции врожденных пороков сердца составляет почти 10%,

в то время как у новорожденных и младенцев она может достигать 25–65% [44]. Наличие данного синдрома достоверно связано с повышенным риском развития острого почечного повреждения, длительной ИВЛ, увеличенным сроком госпитализации и летальности [45]. По данным недавнего международного опроса среди реаниматологов, милринон остается наиболее часто используемым инотропным средством в детской кардиохирургии [46]. В небольших рандомизированных исследованиях использование левосимендана у детей в кардиохирургии сопровождалось сходной с милриноном эффективностью и безопасностью [47], а также приростом ФВЛЖ [48]. В другом рандомизированном исследовании (63 пациента) проведено сравнение 72-часовой инфузии левосимендана и стандартного протокола инотропной терапии у новорожденных после кардиохирургических процедур. Эффективность препарата выражалась в достоверном уменьшении частоты СНСВ у новорожденных (37%) по сравнению с контрольной группой (61%, $p = 0,059$), а также более низкими уровнями лактата и значениями вазоинотропного индекса в периоперационном периоде [49].

В наиболее крупном проспективном рандомизированном исследовании инфузия левосимендана по сравнению с плацебо приводила к достоверному улучшению гемодинамики, однако не оказывала влияния на частоту СНСВ и показатель выживаемости через 90 дней после операции [50]. По данным последнего метаанализа (44 исследования, 1131 пациент), использование левосимендана приводит к улучшению гемодинамики, увеличению центральной венозной сатурации и снижению уровня лактата в послеоперационном периоде, но не оказывает достоверного влияния на основные клинические исходы (длительность госпитализации, летальность) [51]. Вышеупомянутый метаанализ в настоящий момент является самым крупным, включающим рандомизированные исследования в детской кардиохирургии, однако, как и в других имеющихся работах, не исключается риск искажения данных ввиду отсутствия ослепления групп исследования и анализа уровней венозной сатурации, а также лактата крови.

На сегодняшний день данные, полученные в клинических исследованиях левосимендана в педиатрической практике, достаточно противоречивы ввиду небольшого размера выборок и дизайна. Фармакокинетика левосимендана у детей по-прежнему недостаточно изучена, препарат ограничен к применению во многих странах согласно официальной инструкции. Учитывая физиологические особенности, выражающиеся в большей зависимости кардиомиоцитов от ионов кальция у детей по сравнению со взрослыми, существует необходимость дальнейшей оценки возможных эффектов и безопасности использования препарата у данной категории пациентов.

Легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность

Использование левосимендана в течение 3 нед. в экспериментальной модели оказывало влияние на течение ЛГ путем ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток в легочной артерии [52]. Данный антипролиферативный эффект может быть реализован с помощью трех механизмов: 1) прямое ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток в легочной артерии; 2) повышенное образование оксида азота; 3) уменьшение выраженности воспаления.

Использование левосимендана у пациентов с правожелудочковой СН, ЛГ в настоящий момент является открытым вопросом. Авторы одного из первых исследований в этой области показали достоверное улучшение функции ПЖ по данным эхокардиографии: увеличение систолической скорости движения кольца трикуспидального клапана ($p < 0,03$), улучшение соотношения ранней и поздней диастолических скоростей наполнения ПЖ (Е/А) ($p < 0,05$) на фоне снижения систолического давления в легочной артерии ($p < 0,01$) у пациентов, получавших левосимендан [53]. В другом небольшом исследовании было показано увеличение индекса ударной работы ПЖ ($p < 0,01$), что, по мнению авторов, свидетельствовало о непосредственном влиянии левосимендана на функцию ПЖ у пациентов с ведущей правожелудочковой дисфункцией и требующих введения инотропных препаратов [54]. Выявленные преимущества препарата могут быть обусловлены либо влиянием левосимендана на сократительную способность ПЖ и дилатацию легочных сосудов, либо улучшением функции ЛЖ и последующим уменьшением застойных явлений в легких.

В метаанализе, включающем 10 исследований (359 пациентов), было показано, что 24-часовая инфузия левосимендана безопасна и эффективна для краткосрочного лечения правожелудочковой СН у пациентов с различными заболеваниями сердца и легких [55]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании использование левосимендана у пациентов с ЛГ достоверно снижало ДЗЛК как в покое, так и при физической нагрузке в сочетании с улучшением теста 6-минутной ходьбы [56].

Авторы недавних обзоров экспериментальных и клинических исследований сделали вывод, что левосимендан может быть компонентом возможной схемы лечения различных форм ЛГ (пациенты с истинной ЛГ или ЛГ, обусловленной заболеванием левых отделов сердца) [57], а также правожелудочковой недостаточности вследствие ЛГ, заболеваний левых отделов сердца и врожденных пороков сердца [58]. На сегодняшний день в литературе отсутствуют убедительные доказательства, чтобы рекомендовать использование левосимендана при ЛГ и связанной с ней дисфункции ПЖ. Необходимо проведение более крупных, хорошо спланированных клинических исследо-

ваний для оценки клинической эффективности и безопасности левосимендана у этой категории пациентов.

Сепсис

В последние годы благодаря развитию технологий диагностики и их широкому внедрению в клиническую практику было показано, что частота возникновения дисфункции миокарда, вызванной сепсисом, в значительной степени недооценена [59]. Инотропные препараты являются важным звеном в лечении таких пациентов с целью улучшения функции сердечно-сосудистой системы. В связи с этим левосимендан выглядит перспективным препаратом, который оптимизирует гемодинамику ЛЖ и ПЖ, а также снижает резистентность к катехоламинам при сепсисе за счет сенсibilизации к кальцию [60]. Один из первых метаанализов в данной области показал, что левосимендан достоверно снижает летальность по сравнению с традиционной инотропной терапией ($p = 0,03$) [61]. В небольшом ретроспективном исследовании у пациентов с сепсисом левосимендан достоверно улучшал глобальную фракцию изгнания сердца и приводил к снижению уровней NT-proBNP [62].

Однако в исследовании LeoPARDS (516 пациентов с сепсисом) добавление левосимендана к стандартному лечению не приводило к улучшению функции органов и снижению летальности. Использование препарата было связано также с более низкой вероятностью успешного отлучения от ИВЛ и повышенным риском тахикардий [63]. Однако данное исследование обладало рядом серьезных ограничений: включение пациентов по потребности в вазопрессорах, а не по наличию сепсисиндуцированной кардиомиопатии, недостаточная оценка функции миокарда (эхокардиография, расширенный мониторинг гемодинамики), сравнение с добутамином основано на крайне небольшом количестве пациентов, которым он потребовался (менее 10%), а также включение пациентов с артериальной гипотензией и вазоплегией, что противоречит инструкции к препарату. Авторы комментария к исследованию LeoPARDS пришли к интересному выводу: это исследование не добавляет ничего нового, кроме информации о том, что использование левосимендана у пациентов с сепсисом, с низким системным сосудистым сопротивлением в отсутствие клинических признаков дисфункции миокарда не отличается по клинической эффективности от плацебо [64]. В дальнейшем в серии метаанализов авторам также не удалось выявить достоверной разницы в основных клинических исходах при использовании левосимендана у пациентов с тяжелым сепсисом/септическим шоком по сравнению с добутамином [65] или другими инотропными препаратами [66], однако стоит отметить, что в данные анализы были включены пациенты из исследования LeoPARDS,

к интерпретации данных которого нужно подходить с учетом вышеупомянутых ограничений.

В 2021 г. Liu D.H. et al. провели метаанализ, включавший только РКИ (6 исследований, 192 пациента), в котором выполнили сравнение эффективности левосимендана и добутамина [67]. По данным авторов, в анализ были включены пациенты с сепсис-индуцированной сердечной дисфункцией. Терапия левосименданом достоверно улучшала показатели сердечной функции: сердечный индекс ($p < 0,01$) и индекс ударной работы ЛЖ ($p = 0,04$), также наблюдалось снижение уровня лактата в крови ($p < 0,01$). Среди ограничений данного анализа можно отметить неоднородность включенных исследований, их небольшое количество, а также достоверно больший объем инфузионной терапии у пациентов в группе левосимендана, что само по себе могло оказывать влияние на уровни лактата в крови.

Механическая поддержка кровообращения

В настоящее время ВА-ЭКМО активно используют в качестве временной системы поддержки для пациентов с КШ, резистентным к традиционной фармакологической терапии [68]. Отлучение от ЭКМО является довольно сложной задачей, несмотря на использование катехоламинов и/или ингибиторов фосфодиэстеразы, обладающих известными побочными эффектами.

Учитывая фармакологические свойства левосимендана, было проведено несколько небольших исследований, которые подтверждают эффективность препарата в процессе отлучения пациентов от ВА-ЭКМО с улучшением показателей выживаемости [69, 70]. С другой стороны, в недавнем ретроспективном исследовании авторы не выявили различий в частоте успешного отлучения от ВА-ЭКМО и показателях выживаемости у пациентов, получавших левосимендан [71]. Авторы другого ретроспективного исследования предоперационного применения левосимендана (224 пациента с имплантированными устройствами обхода ЛЖ, с терминальной СН) не выявили достоверной разницы в госпитальной, 30-дневной и 5-летней выживаемости, но терапия левосименданом статистически значимо уменьшала количество случаев развития правожелудочковой дисфункции, особенно в подгруппе пациентов с исходно нормальной функцией ПЖ [72]. В наиболее крупном метаанализе (18 исследований, 2274 пациента) левосимендан достоверно улучшал отлучение от ИВЛ/ЭКМО ($p < 0,00001$) [73]. Субгрупповой анализ также подтвердил более высокую долю успешных отключений от ЭКМО по сравнению с контрольной группой у пациентов с низкой ФВЛЖ, при кардиохирургических вмешательствах и КШ.

Ретроспективный характер большинства исследований, а также гетерогенная популяция пациентов в настоящий момент не позволяют транслировать полученные

результаты для широкого клинического применения левосимендана у данной категории пациентов, однако они могут быть полезными для планирования новых рандомизированных исследований в этой области.

Кардиомиопатия Такоцубо

СНСВ, вызванный кардиомиопатией Такоцубо (КТ), также известной как стрессовая кардиомиопатия или синдром «разбитого сердца», является все более часто диагностируемой формой транзиторной дисфункции ЛЖ [74]. Данный синдром обнаруживается примерно у 1–2% пациентов, первоначально имевших симптомы, указывающие на острый коронарный синдром [75]. В единственном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании (200 пациентов) с КТ была использована терапия левосименданом или плацебо. Через 30 и 180 дней после лечения ФВЛЖ была достоверно выше в группе левосимендана, наряду с более низкими значениями ФК по классификации NYHA и концентрации NT-проBNP по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ для всех). Основным же результатом этого исследования стало снижение летальности у пациентов, получавших левосимендан (1% vs 8%, $p = 0,041$) [76]. В недавно проведенном метаанализе (272 пациента) авторы изучили эффективность применения левосимендана у пациентов с КТ [77]. Терапия левосименданом в данном метаанализе приводила к повышению ФВЛЖ ($p < 0,01$), более быстрому восстановлению ФВЛЖ до 50% ($5,1 \pm 1,6$ дня vs $8,2 \pm 2,4$ дня, $p < 0,001$) и снижению сроков госпитализации ($9,4 \pm 1,7$ дня vs $14,3 \pm 1,5$ дня, $p < 0,001$). Однако эти различия основывались на небольшом количестве пациентов ($n = 42$). Показатели летальности, проанализированные на большем количестве пациентов ($n = 222$), достоверно не отличались — вероятно, из-за низких общих показателей летальности в обеих группах ($[3/122; 2,5\%]$ vs $[8/100; 8,0\%]$, $p < 0,07$).

В международном регистре пациентов с КТ исследователями также обнаружено улучшенное восстановление ФВЛЖ, связанное с применением левосимендана, однако, учитывая отсутствие обширной доказательной базы, данный факт в настоящий момент был расценен как перспективное направление для дальнейших исследований [78].

Такоцубо-подобная кардиомиопатия также описана у пациентов с феохромоцитомой. В отличие от пациентов с классической КТ, пациенты с катехоламин-индуцированной кардиомиопатией, как правило, моложе и имеют более высокий риск развития тяжелой СН и КШ [79, 80]. У данной категории пациентов левосимендан также может рассматриваться как перспективный препарат для профилактики и лечения наиболее тяжелых, осложненных КШ, случаев катехоламин-индуцированной кардиомиопатии [81].

Перспективные исследования

В настоящее время в мире проводят более 20 клинических исследований для определения потенциальных терапевтических преимуществ левосимендана при различных клинических ситуациях.

В рандомизированном клиническом исследовании LeoDOR (NCT03437226) будет проверена эффективность и безопасность повторных инфузий левосимендана у пациентов с прогрессирующей СН. Композитная первичная точка будет включать в себя: время до наступления летального исхода, или срочной трансплантации, или имплантации устройств поддержки кровообращения; время до госпитализации по причине СН, требующей внутривенной вазоактивной терапии; динамику изменения NT-proBNP.

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LEIA-HF (NCT04705337) будет изучена эффективность повторных инфузий левосимендана амбулаторным пациентам с прогрессирующей систолической СН и их влияние на предотвращение незапланированных госпитализаций и смерти.

В исследовании LOCO-CHF (NCT03576677) будет оценена роль 6-часовой инфузии левосимендана по сравнению с плацебо в улучшении физической работоспособности и гемодинамики при физической нагрузке, с учетом данных об изменении соотношения сердечного выброса и ДЗЛК (с 0-го по 5-й день после начала инфузии) у пациентов с прогрессирующей ХСН.

Многоцентровое рандомизированное исследование SPARTANS (NCT04179604) в настоящее время проверяет гипотезу о том, что более ранняя предоперационная инфузия левосимендана снижает частоту периоперационного СНСВ у пациентов с дисфункцией ЛЖ после кардиохирургических операций. Основное отличие этого исследования от предыдущих РКИ, рассмотренных ранее, заключается в том, что инфузия левосимендана будет начата за 24 ч до операции.

Исследование Levosim-PH (NCT04599816) набирает кардиохирургических пациентов с ЛГ и правожелудочковой дисфункцией для оценки трех режимов дозирования (3, 6, 12 мкг/кг после индукции) левосимендана на изменение среднего давления в легочной артерии.

В недавно анонсированное многоцентровое рандомизированное исследование LEONARD (NCT05233202) будут включены пациенты кардиохирургического профиля (коррекция трикуспидальной недостаточности) с целью оценки способности левосимендана предотвращать послеоперационный СНСВ. Еще одно запланированное исследование левосимендана в кардиохирургии (NCT05222256) посвящено сравнению его эффективности с адреналином при выполнении операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Исследование LevoHeartShock (NCT04020263) проверяет гипотезу о том, что раннее применение левосимендана, позволяющее прекратить использование добутамина, ускорит устранение признаков низкого сердечного выброса и облегчит восстановление миокарда. В нем будет проведено сравнение левосимендана и плацебо в дополнение к традиционной вазопрессорной терапии по комбинированной конечной точке у пациентов с КШ.

Многоцентровое РКИ (LEVOESMO, NCT04728932) должно ответить на вопрос о том, облегчает ли левосимендан в дополнение к стандартному лечению отлучение от ВА-ЭКМО. В другом исследовании WEANILEVO (NCT04158674) планируется оценить частоту неудачных попыток отлучения от устройств механической поддержки кровообращения в течение 48 ч после рандомизации или потребности в использовании других механических устройств на фоне инфузии левосимендана или плацебо.

Также можно отметить запланированные рандомизированные исследования по оценке влияния левосимендана на уровни NT-proBNP у пациентов с симптомами СН после транскатетерной имплантации аортального клапана (NCT04573049) или с ИМ без подъема сегмента ST — EMSAHF (NCT03189901).

Заключение

Левосимендан был внедрен в клиническую практику для лечения пациентов с СН. Учитывая уникальный механизм действия, препарат вызвал большой интерес среди исследователей и клиницистов, что позволило накопить колоссальный опыт и знания о применении левосимендана в различных клинических областях. Результаты 25 метаанализов исследований (более 6000 пациентов) по клиническому применению левосимендана обнаружили достоверные преимущества препарата по ключевой конечной точке — летальности. Таким образом, в настоящий момент эти данные убедительно свидетельствуют об эффективности левосимендана в различных областях медицины [82]. Отсутствие достоверной разницы в клинических исходах в некоторых последних крупных РКИ не отменяет тот факт, что фармакологические эффекты левосимендана по-прежнему могут быть полезными в ряде конкретных ситуаций и имеют потенциал для лечения новых патологических состояний.

Пациенты с острой декомпенсированной СН, нуждающиеся в инотропной поддержке и получающие β-адреноблокаторы, представляют собой наиболее широкую группу для назначения данного препарата. Повторные инфузии левосимендана все чаще используются для снижения зависимости от добутамина и предотвращения длительных госпитализаций у пациентов

с терминальной стадией СН, ожидающих трансплантации сердца или имплантации вспомогательных устройств для ЛЖ. Проводятся новые исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу о потенциальной эффективности левосимендана для облегчения отлучения от ВА-ЭКМО, для лечения КШ, вызванного левожелудочковой или правожелудочковой недостаточностью.

Три крупных РКИ [36, 38, 40], в которых оценивали эффективность применения левосимендана у кардиохирургических пациентов с низкой ФВЛЖ и у пациентов с периоперационным СНСВ, не смогли подтвердить заявленные гипотезы о влиянии препарата на основные клинические исходы. Однако наличие ряда ограниченных данных РКИ, которые вызвали бурную дискуссию в научном сообществе, результаты, полученные в них, необходимо интерпретировать с учетом особенностей этих исследований. Стоит отметить, что в подгруппе пациентов, которые перенесли изолированное аортокоронарное шунтирование, наблюдалось статистически достоверное снижение летальности, что может свидетельствовать о возможной пользе препарата именно в этой популяции пациентов.

Противовоспалительная активность левосимендана побудила исследователей протестировать данные свойства у пациентов с сепсисом/септическим шоком. Крупное рандомизированное исследование и метаанализы не смогли выявить достоверной разницы в основных клинических исходах при сравнении левосимендана со стандартной терапией у пациентов с сепсисом. Однако стоит принимать во внимание имеющиеся серьезные ограничения РКИ LeoPARDS [63], а также влияние полученных в нем результатов на существующие метаанализы при интерпретации данных по эффективности применения левосимендана у данной категории пациентов.

В ожидании результатов исследования WEANILEVO (NCT04158674) алгоритмы, недавно предложенные Sangalli F. et al., могут послужить отправной точкой определения места левосимендана при комплексной стратегии, направленной на отлучение от ЭКМО [83]. Однако в настоящее время, на наш взгляд, можно согласиться с Европейскими рекомендациями по лечению СН в том, что «левосимендан может быть рекомендован пациентам с дисфункцией миокарда для облегчения отлучения от ИВЛ, ВА-ЭКМО, в сочетании со стандартной терапией сердечной недостаточности» [84].

Остается открытым вопрос о возможности использования левосимендана у пациентов с ЛГ, правожелудочковой дисфункцией. В этой области требуется проведение новых крупных исследований с целью выявления потенциальных полезных свойств препарата у данной категории пациентов. Появление на рынке левосимендана в форме для перорального применения

(разрабатывается в настоящее время) облегчит проведение статистической мощностью у пациентов с различными формами рандомизированных клинических исследований с достаточной ЛГ для оценки эффективности длительного применения препарата на клинически значимые конечные точки.

В последние годы интерес исследователей частично сместился в сторону детской кардиохирургии. Ряд небольших исследований продемонстрировал улучшение лабораторных показателей, гемодинамических показателей, но без достоверного влияния на основные клинические исходы. Исследователям предстоит обосновать целесообразность использования препарата в детской популяции путем тщательной оценки его эффектов и безопасности.

Редкая патология — кардиомиопатия Такоцубо, которая все чаще диагностируется в мире и дифференцируется от других причин, приводящих к транзиторной дисфункции миокарда, также может стать точкой приложения терапии левосименданом, по мере накопления опыта лечения данного заболевания и проведения рандомизированных исследований.

Ряд запланированных и уже активных крупных рандомизированных исследований демонстрирует высокую заинтересованность исследователей и клиницистов в левосимендане. Данные, полученные в ходе новых РКИ, должны ответить на существующие вопросы, а также открыть новые горизонты и области для применения левосимендана. Некоторые из них, вероятно, могут привести к пересмотру и изменениям в устоявшихся протоколах лечения у определенных групп пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Не требовалось.

Ethics approval. Not required.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ORCID авторов:

Бобошко В.А. — 0000-0001-5420-2263

Зибарева Е.И. — 0000-0003-3047-6774

Ломиворотов В.В. — 0000-0001-8591-6461

Литература/References

- [1] Pollesello P., Papp Z., Papp J.G. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol.* 2016; 203: 543–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.240
- [2] Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020; 76(1): 4–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000859
- [3] Figgitt D.P., Gillies P.S., Goa K.L. Levosimendan. *Drugs.* 2001; 61: 613–27; discussion 628–9. DOI: 10.2165/00003495-200161050-00006
- [4] Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L., et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005; 149(2): 209–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005
- [5] Федорова М.В., Фомин И.В., Петрова Е.Б. и др. Влияние левосимендана на функцию почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия.* 2015; 24(3): 57–61. [Fedorova M.V., Fomin I.V., Petrova E.B., et al. Effect of levosimendan on kidney function in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 24(3): 57–61. (In Russ)]
- [6] Follath F., Cleland J.G., Just H., et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360(9328): 196–202. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2
- [7] Packer M., Colucci W., Fisher L., et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(2): 103–11. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.12.004
- [8] Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297(17): 1883–91. DOI: 10.1001/jama.297.17.1883
- [9] Mebazaa A., Parissis J., Porcher R., et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: The global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 290–301. DOI: 10.1007/s00134-010-2073-4
- [10] Pözl G., Altenberger J., Baholli L., et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol.* 2017; 243: 389–95. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.081
- [11] Altenberger J., Parissis J.T., Costard-Jaeckle A., et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 898–906. DOI: 10.1002/ejhf.118
- [12] Comin-Colet J., Manito N., Segovia-Cubero J., et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(7): 1128–36. DOI: 10.1002/ejhf.1145
- [13] García-González M.J., Aldea Perona A., Lara Padron A., et al. Efficacy and safety of intermittent repeated levosimendan infusions in advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(6): 4820–31. DOI: 10.1002/ehf2.13670
- [14] Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности и его потенциальные органопротективные эффекты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022; 18(2): 218–24. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-12 [Lebedeva N.B., Chesnokova L. Yu. The Use of Levosimendan in the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022; 18(2): 218–24. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-12 (In Russ)]
- [15] Mahon N.G., O'Rourke C., Codd M.B., et al. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Heart.* 1999; 81(5): 478–82. DOI: 10.1136/hrt.81.5.478
- [16] Тарасов Н.И., Чеснокова Л.Ю., Лебедева Н.Б. и др. Влияние инотропной миокардиальной поддержки на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015; 30(3): 24–8. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-24-28 [Tarasov N.I., Chesnokova L. Yu., Lebedeva N.B., et al. The effects of inotropic myocardial support on heart rate variability in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015; 30(3): 24–8. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-24-28 (In Russ)]
- [17] Маслов Л.Н., Барбараш О.Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81(3): 75–82. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-34-41 [Maslov L.N., Barbarash O.L. Pharmacological approaches to limiting the size of a heart attack in patients with acute myocardial infarction. *Analysis of clinical data. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2018; 81(3): 75–82. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-3-34-41 (In Russ)]

- [18] Moiseyev V.S., Pöder P., Andrejevs N., et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitiser, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23: 1422–32. DOI: 10.1053/euhj.2001.3158
- [19] Wu X., Wu J., Yan X., Zhang Y. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Cardiology.* 2013; 15(5): 565–72. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs215
- [20] De Luca L., Proietti P., Celotto A., et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2005; 150(3): 563–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.10.01328
- [21] Jia Z., Guo M., Zhang Y.Q., et al. Efficacy of intravenous levosimendan in patients with heart failure complicated by acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2014; 128: 195–201. DOI: 10.1159/00035786429
- [22] Koster G., Wetterslev J., Gluud C., et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015; 41(2): 203–21. DOI: 10.1007/s00134-014-3604-1
- [23] Tumminello G., Cereda A., Barbieri L., et al. Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Levosimendan in Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8(10): 129. DOI: 10.3390/jcdd8100129
- [24] García-González M.J., Domínguez-Rodríguez A., Ferrer-Hita J.J., et al. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8(7): 723–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.01.007
- [25] Russ M.A., Prondzinsky R., Christoph A., et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35(12): 2732–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000287524.17358.48
- [26] Christoph A., Prondzinsky R., Russ M., et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008; 10: 49–57. DOI: 10.1080/17482940701358564
- [27] Samimi-Fard S., García-González M.J., Domínguez-Rodríguez A., et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2008; 127: 284–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.143
- [28] Schumann J., Henrich E.C., Strobl H., et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 1(1): CD009669. DOI: 10.1002/14651858.CD009669.pub3
- [29] Fang M., Cao H., Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018; 42(7): 409–15. [English, Spanish]. DOI: 10.1016/j.medin.2017.08.009
- [30] Chioncel O., Parissis J., Mebazaa A., et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock—a position statement from the Heart Failure Association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1315–41. DOI: 10.1002/ejhf.1922
- [31] Uhlig K., Efremov L., Tongers J., et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 11(11): CD009669. DOI: 10.1002/14651858.CD009669.pub4
- [32] Pearce R.M., Moreno R.P., Bauer P., et al.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) Group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012; 380(9847): 1059–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9
- [33] Coulson T.G., Bailey M., Reid C.M., et al. The association between peri-operative acute risk change (ARC) and long-term survival after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2017; 72(12): 1467–75. DOI: 10.1111/anae.13967
- [34] Федорова М.В., Кордаатов П.Н., Петрова Е.Б. Профилактическое применение левосимендана у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. *Медицинский альманах.* 2015; 3(38): 84–8. [Fedorova M.V., Kordatov P.N., Petrova E.B. Preventive application of levosimendan in the case of patients having ischemic heart disease with high operative risk. *Medicinskij al'manah.* 2015; 3(38): 84–8. (In Russ)]
- [35] Toller W., Heringlake M., Guarracino F., et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 323–36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.022
- [36] Cholley B., Caruba T., Grosjean S., et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: the LICORN randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318(6): 548–56. DOI: 10.1001/jama.2017.9973
- [37] Guarracino F., Heringlake M., Cholley B., et al. Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018; 71(1): 1–9. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000551
- [38] Mehta R.H., Leimberger J.D., van Diepen S., et al. LEVO-CTS Investigators. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2032–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1616218
- [39] Cholley B., Caruba T., Chatellier G., et al. Preoperative treatment with levosimendan in CABG surgery: data from the LEVO-CTS and LICORN studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(Suppl 1): S21–S22. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.058
- [40] Landoni G., Lomivorotov V.V., Alvaro G., et al. CHEETAH Study Group. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017; 376(21): 2021–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1616325
- [41] Lomivorotov V.V., Cherniavskiy A.M., Boboshko V.A., et al. Levosimendan vs. intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2011; 19(2): 154–9. DOI: 10.1177/0218492311401143
- [42] Николаев Д.А., Бобошко А.В., Бобошко В.А. и др. Выбор метода обеспечения реваскуляризации миокарда у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (< 35 %): рандомизированное проспективное исследование. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 5(3): 21–34. [Nikolaev D.A., Boboshko A.V., Boboshko V.A., et al. Choice of management method of myocardial revascularization in patients

- with low left ventricular ejection fraction (< 35 %): a randomized prospective study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 5(3): 21–34. (In Russ)]
- [43] *Immohr M.B., Akhyari P., Boettger C., et al.* Levosimendan for treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation: optimal timing of application. *Exp Clin Transplant*. 2021; 19(5): 473–80. DOI: 10.6002/ect.2020.0342
- [44] *Du X., Chen H., Song X., et al.* Risk factors for low cardiac output syndrome in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2020; 20(1): 87. DOI: 10.1186/s12887-020-1972-y
- [45] *Murni I.K., Djer M.M., Yanuarso P.B., et al.* Outcome of pediatric cardiac surgery and predictors of major complication in a developing country. *Ann Pediatr Cardiol*. 2019; 12(1): 38–44. DOI: 10.4103/apc.APC_146_17
- [46] *Roeleveld P.P., de Klerk J.C.A.* The Perspective of the Intensivist on Inotropes and Postoperative Care Following Pediatric Heart Surgery: An International Survey and Systematic Review of the Literature. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018; 9(1): 10–21. DOI: 10.1177/2150135117731725
- [47] *Jothinath K., Balakrishnan S., Raju V., et al.* Clinical efficacy of levosimendan vs milrinone in preventing low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2021; 24(2): 217–23. DOI: 10.4103/aca.ACA_160_19
- [48] *Емельянчик В.С., Спичак Ю.Ю., Теплов П.В. и др.* Опыт применения левосимендана у детей раннего возраста с сердечной недостаточностью IV функционального класса. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(1): 201–4. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-201-204 [Emel'janichik V.S., Spichak Ju.Ju., Teplov P.V., et al. Experience of levosimendan using in young children with functional class iv heart failure. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100(1): 201–4. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-201-204 (In Russ)]
- [49] *Ricci Z., Garisto C., Favia I., et al.* Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012; 38(7): 1198–204. DOI: 10.1007/s00134-012-2564-6
- [50] *Wang A., Cui C., Fan Y., et al.* Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2019; 23(1): 428. DOI: 10.1186/s13054-019-2704-2
- [51] *Silvetti S., Bellelli A., Bianzina S., et al.* Effect of Levosimendan Treatment in Pediatric Patients With Cardiac Dysfunction: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022; 36(3): 657–64. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.09.018
- [52] *Revermann M., Schloss M., Mieth A., et al.* Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med*. 2011; 37(8): 1368–77. DOI: 10.1007/s00134-011-2254-9
- [53] *Parissis J.T., Paraskevaidis I., Bistola V., et al.* Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98(11): 1489–92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.052
- [54] *Poelzl G., Zwick R.H., Grander W., et al.* Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz*. 2008; 33: 368–73. DOI: 10.1007/s00059-008-3051-2
- [55] *Qiu J., Jia L., Hao Y., et al.* Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: a meta-analysis. *Life Sci*. 2017; 184: 30–6. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.07.001
- [56] *Burkhoff D., Borlaug B.A., Shah S.J., et al.* Levosimendan Improves Hemodynamics and Exercise Tolerance in PH-HFpEF: Results of the Randomized Placebo-Controlled HELP Trial. *JACC Heart Fail*. 2021; 9(5): 360–70. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.01.015
- [57] *Masarone D., Kittleston M., Pollesello P., et al.* Use of Levosimendan in Patients with Pulmonary Hypertension: What is the Current Evidence? *Drugs*. 2023; 83(3): 195–201. DOI: 10.1007/s40265-022-01833-w
- [58] *Hansen M.S., Andersen A., Nielsen-Kudsk J.E.* Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ*. 2018; 8(3): 2045894018790905. DOI: 10.1177/2045894018790905
- [59] *Vieillard-Baron A.* Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 1–7. DOI: 10.1186/2110-5820-1-6
- [60] *Morelli A., et al.* Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 638–44. DOI: 10.1007/s00134-005-2619-z
- [61] *Zangrillo A., Putzu A., Monaco F., et al.* Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2015; 30(5): 908–13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017
- [62] *Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Козлов И.А.* Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(4): 31–43. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43 [Tyurin I.N., Protsenko D.N., Kozlov I.A. Levosimendan Hemodynamic Effects Depending on the Outcome of Sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022; 19(4): 31–43. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43 (In Russ)]
- [63] *Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., et al.* Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med*. 2016; 375(17): 1638–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609409
- [64] *Groesdonk H.H., Sander M., Heringlake M.* Levosimendan in Sepsis. *N Engl J Med*. 2017; 376(8): 798. DOI: 10.1056/NEJMc1616632
- [65] *Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S., et al.* Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017; 39: 67–72. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011
- [66] *Feng F., Chen Y., Li M., et al.* Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(10): 1212–7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000197
- [67] *Liu D.H., Ning Y.L., Lei Y.Y., et al.* Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 20333. DOI: 10.1038/s41598-021-99716-9
- [68] *Buerke M., Lemm H., Dietz S., et al.* Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz*. 2011; 36(2): 73–83. DOI: 10.1007/s00059-011-3434-7
- [69] *Jacky A., Rudiger A., Krüger B., et al.* Comparison of levosimendan and milrinone for ECLS weaning in patients after cardiac surgery — a retrospective before and after study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32: 2112–9. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.04.019

- [70] Vally S., Ferdynus C., Persichini R., et al. Impact of levosimendan on weaning from peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1): 24. DOI: 10.1186/s13613-019-0503-1
- [71] Alonso-Fernandez-Gatta M., Merchan-Gomez S., Gonzalez-Cebrian M., et al. Levosimendan in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenator supported patients: impact on the success of weaning and survival. *Artif Organs*. 2021; 45: 717–25. DOI: 10.1111/aor.13899
- [72] Sugimura Y., Kalampokas N., Arikan M., et al. Preoperative Levosimendan therapy reduces postoperative right ventricular failure in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2023; 36(1): ivac289. DOI: 10.1093/icvts/ivac289
- [73] Luo J.C., Zheng W.H., Meng C., et al. Levosimendan to Facilitate Weaning From Cardiorespiratory Support in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 741108. DOI: 10.3389/fmed.2021.741108
- [74] Akashi Y.J., Goldstein D.S., Barbaro G., et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2008; 2008; 118(25): 2754–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012
- [75] Kurowski V., Kaiser A., von Hof K., et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy) frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest*. 2007; 132(3): 809–16. DOI: 10.1378/chest.07-0608
- [76] Guo Y., Zhou C., Yang X. Efficacy and safety of levosimendan in Chinese elderly patients with Takotsubo syndrome. *Ann Transl Med*. 2018; 6(22): 438. DOI: 10.21037/atm.2018.10.15
- [77] Jaguszewski M.J., Gasecka A., Hering D., et al. Levosimendan improves the acute course of takotsubo syndrome: a pooled analysis. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(5): 4360–3. DOI: 10.1002/ehf2.13486
- [78] Jurisic S., Gili S., Cammann V.L., et al. Clinical Predictors and Prognostic Impact of Recovery of Wall Motion Abnormalities in Takotsubo Syndrome: Results From the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(21): e011194. DOI: 10.1161/JAHA.118.011194
- [79] Agarwal V., Kant G., Hans N., et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol*. 2011; 153(3): 241–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.03.027
- [80] Koeth O., Mark B., Cornelius B., et al. Kardiogener Schock nach Adrenalektomie bei Phäochromozytom [Cardiogenic shock after adrenalectomy for pheochromocytoma]. *Internist (Berl)*. 2007; 48(2): 189–93. [Article in German]. DOI: 10.1007/s00108-006-1758-9
- [81] Бельцевич Д.Г., Кузнецов А.Б., Лысенко М.А. и др. Катехоламининдуцированная кардиомиопатия у больных с феохромоцитомой. *Эндокринная хирургия*. 2013; 7(1): 16–22. DOI: 10.14341/serg2013116-22 [Beltsevich D.G., Kuznetsov A.B., Lysenko M.A., et al. Catecholamineinduced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery*. 2013; 7(1): 16–22. DOI: 10.14341/serg2013116-22 (In Russ)]
- [82] Pollesello P., Parisis J., Kivikko M., et al. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016; 209: 77–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.014
- [83] Sangalli F., Bellani G., Affronti A., et al. Levosimendan to facilitate weaning from cardiorespiratory support in critically ill patients: current evidence and future directions. *Minerva Anestesiol*. 2020; 86(6): 645–51. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14219-6
- [84] McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368