

# ОПТИМИЗАЦИЯ ИНОТРОПНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ И ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н. А. Карпун<sup>1,2</sup>, В. В. Мороз<sup>1</sup>, А. Н. Афонин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

<sup>2</sup> ФГУ Главный военный клинический госпиталь МО РФ им. Н. Н. Бурденко, Москва

## Optimization of Inotropic Support in Victims with Polytrauma and Acute Heart Failure

N. A. Karpun<sup>1,2</sup>, V. V. Moroz<sup>1</sup>, A. N. Afonin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

**Цель исследования** — улучшить результаты лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, осложненной развитием острой сердечной недостаточности за счет оптимизации инотропной поддержки. Оценить эффективность и безопасность комбинированного применения препаратов с различным механизмом положительного инотропного действия. **Материал и методы.** В проспективном рандомизированном клиническом исследовании 26 пострадавших с политравмой и компрометированной за счет ИБС контрактильной функцией миокарда получали инотропную поддержку в виде комбинации добутамина с левосименданом (I группа,  $n=12$ ) или добутамина с адреналином (II группа,  $n=14$ ). Осуществляли инвазивный мониторинг гемодинамики (Swan-Ganz) каждые 6 часов в течение 72 часов. Определяли уровень лактата, тропонин-I, BNP. Мониторировали ЭКГ по Холтеру. Конечными точками исследования являлись значение показателя сердечного индекса, длительность инотропной терапии, длительность пребывания пострадавших в отделении реанимации, развитие осложнений. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p<0,05$ . **Результаты.** К моменту назначения комбинированной инотропной терапии нестабильность гемодинамики расценивали как преимущественно проявления острой сердечной недостаточности (ФВ —  $41\pm 7\%$ , СИ —  $2,1\pm 0,15$  л/мин/м<sup>2</sup>, BNP —  $1130\pm 280$  нг/дл), при компенсированной нормоволемии (ЦВД —  $12\pm 2$  мм рт.ст., ДЗЛА —  $14\pm 1$  мм рт.ст.). В I группе на фоне проводимой терапии СИ составил ср.  $3,5\pm 0,14$  л/мин/м<sup>2</sup>, во II группе СИ ср. —  $2,6\pm 0,33$  л/мин/м<sup>2</sup> (ДИ 95% —  $0,49-0,91$ ;  $p=0,03$ ). Длительность инотропной терапии в I группе составила ср. —  $71\pm 10,5$  ч., во II группе — ср.  $102\pm 13,5$  ч. (ДИ 95% —  $99-161$ ;  $p=0,001$ ). Во II группе чаще регистрировали нарушения ритма сердца (3–5 класс по Lown-Wolf), повышение уровня лактата сыворотки (ср. —  $3,8\pm 0,8$  ммоль/л,  $p<0,05$ ), клинически значимое повышение уровня тропонина-I (ср. —  $0,85\pm 0,17$  нг/мл,  $p<0,05$ ), по сравнению с I группой. Статистически значимых различий в длительности пребывания в ОР пострадавших обеих групп выявлено не было. **Выводы.** В ходе исследования получены клинически значимые результаты, свидетельствующие о том, что комбинация добутамина с левосименданом позволяет эффективно управлять гемодинамикой у пострадавших с политравмой и сниженной систолической функцией миокарда, сократить длительность инотропной поддержки и уменьшить неблагоприятные эффекты катехоламинов. **Ключевые слова:** комбинированная инотропная терапия, адренормиметики, левосимендан, политравма, сердечная недостаточность.

**Objective:** to improve the results of treatment in victims with acute heart failure complicating severe concomitant injury, by optimizing inotropic support and to evaluate the efficiency and safety of combined use of drugs with a different mechanism of positive inotropic action. **Subjects and methods.** In a prospective randomized clinical trial, 26 victims with polytrauma and coronary heart disease-compromized myocardial contractility received inotropic support as a combination of dobutamine and levosimendan (Group 1;  $n=12$ ) or that of dobutamine and epinephrine (Group 2;  $n=14$ ). Invasive hemodynamic monitoring (Swan-Ganz) was made every 6 hours for 72 hours. The levels of lactate, troponin I, and brain natriuretic peptide (BNP) were measured. Holter ECG monitoring was also made. The end points of the study were cardiac index (CI), duration of inotropic therapy, length of stay in an intensive care unit (ICU), and development of complications. The differences in the indicators were considered statistically significant at  $p<0.05$ . **Results.** By the use of combination inotropic therapy, hemodynamic instability was thought to be predominantly manifestations of acute heart failure (ejection fraction,  $41\pm 7\%$ ; CI,  $2.1\pm 0.15$  l/min/m<sup>2</sup>; BNP,  $1130\pm 280$  ng/dl) in compensated normovolemia (central venous pressure,  $12\pm 2$  Hg mm; pulmonary artery wedge pressure,  $14\pm 1$  Hg mm). Mean CI was  $3.5\pm 0.14$  l/min/m<sup>2</sup> in Group 1 patients receiving therapy and  $2.6\pm 0.33$  l/min/m<sup>2</sup> in Group 2 (95% confidence interval (CI),  $0.49-0.91$ ;  $p=0.03$ ). The mean duration of inotropic therapy was  $71\pm 10.5$  and  $102\pm 13.5$  hours in Groups 1 and 2, respectively (95% CI,  $99-161$ ;  $p=0.001$ ). In Group 2, cardiac arrhythmias (defined as Lown-Wolf class 3-5), an elevation of serum lactate levels (mean,  $3.8\pm 0.8$  mmol/l;  $p<0.05$ ), and a clinically significant increase in troponin-I concentrations (mean,  $0.85\pm 0.17$  ng/ml;  $p<0.05$ ) were more frequently recorded than those in Group 1. The victims showed no statistically significant differences in the length of ICU stay.

**Conclusion.** The investigation has yielded clinically significant results suggesting that a combination of dobutamine

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Афонин Алексей Николаевич  
E-mail: afonin.doc@gmail.com

and levosimendan makes it possible to effectively control hemodynamics in victims with polytrauma and diminished myocardial systolic function and to reduce the duration of inotropic support and the negative effects of catecholamines. *Key words:* combination inotropic therapy, adrenomimetics, levosimendan, polytrauma, heart failure.

В генезе летальных исходов в раннем периоде травматической болезни лидирующую роль продолжают играть циркуляторные расстройства, запускаемые травмой и кровопотерей. Среди больных, госпитализированных с политравмой, основная часть летальности приходится на первые 48 часов, и связана с развитием тяжелой кровопотери, шока, острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) [1, 2]. Контрактильная функция миокарда в этой ситуации является одним из важнейших факторов, определяющих состояние кровообращения и адекватное кровоснабжение органов и тканей [3, 4]. Наиболее частые причины нарушения сократительной способности миокарда (сердечной недостаточности) в популяции — ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, кардиомиопатия и др. Наличие ИБС у пострадавших с политравмой представляет дополнительную сложность при их лечении в виде опасности развития острого коронарного синдрома, внезапной сердечной смерти (ВСС), развития острой сердечной недостаточности (ОСН). Скрытая или явная миокардиальная дисфункция, исходно существующая у больных с ИБС, приводит к усугублению посттравматических расстройств гемодинамики, снижению компенсаторных возможностей организма и значительному ограничению терапевтических возможностей коррекции циркуляторных расстройств [5, 6]. По данным Фремингемского исследования, застойная сердечная недостаточность (как следствие ИБС и артериальной гипертензии) ежегодно развивается у 1% лиц моложе 50 лет. Результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что более 40% умерших в возрасте старше 50 лет имели гемодинамически значимые стенозы одной и более коронарных артерий [7]. Наблюдающаяся в настоящее время общая тенденция старения населения, «омоложение» ИБС и рост числа больных с ИБС в популяции, вместе с параллельным ростом в индустриально развитых странах количества случаев политравмы, приводит к прогнозируемому увеличению числа пострадавших с сочетанием этих двух патологий [8, 9].

В настоящее время не прекращаются экспериментальные и клинические исследования, направленные на поиск новых возможностей управления состоянием гемодинамики. Исследования проводятся как в области синтеза новых кардиотоников, так и в области поиска новых эффективных комбинаций уже известных препаратов, обладающих положительным инотропным действием. Одной из наиболее значимых проблем в этой области является то, что практически все применяемые в клинической практике инотропные препараты ( $\beta$ -адреномиметики, ингибиторы ФДЭ, сердечные гликозиды и т. д.) независимо от начальной точки воздействия реализуют положительный инотропный эффект за счет повышения содержания внутриклеточного кальция, существенно увеличивая при этом энергетические затра-

ты кардиомиоцитов. У больных с ИБС, в условиях энергетического и кислородного голодания миокарда, дополнительные энергетические затраты, требующиеся для увеличения сократимости, приводят к гипоксии и более быстрой гибели кардиомиоцитов. Итогом является развитие ишемии миокарда, возрастание злокачественных аритмий. По данным экспериментальных исследований, длительное применение инотропных средств, в частности  $\beta$ -адреномиметиков, опасно в плане возрастания риска смерти больных с ИБС [10–12].

Имеются теоретические предпосылки и отдельные публикации результатов клинических исследований, указывающие на то, что комбинированное применение препаратов с различным механизмом положительного инотропного действия ( $\beta$ -адреномиметик + ингибитор ФДЭ и т. п.) позволяет потенцировать инотропный эффект и одновременно уменьшить негативное влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему. В частности, препараты сенситизаторы кальция, относящиеся к новому классу инотропных средств (III группа по классификации A. Vargo, J. Parr, 1995), обладают специфическим механизмом инотропного действия, не связанным с активацией аденилатциклазы. Их применение не сопровождается значимым увеличением потребления кислорода миокардом, что представляется определенным компромиссом в лечении пациентов с ИБС и нарушенной сократительной способностью миокарда. Однако их применение в условиях политравмы и ОСН изучено недостаточно [13–15].

Цель исследования — улучшить результаты лечения пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, осложненной развитием острой сердечной недостаточности за счет оптимизации инотропной поддержки. Оценить эффективность и безопасность комбинированного применения препаратов с различным механизмом положительного инотропного действия.

## Материал и методы

Рандомизированное проспективное контролируемое клиническое исследование было выполнено на базе отделений реанимации (ОР) Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко в 2007–2009 гг. Обследованы 126 пострадавших, из которых у 44-х было выявлено сочетание политравмы и ИБС.

Критерии включения пострадавших в исследование: наличие политравмы (множественных — два и более, сочетанных и комбинированных травматических повреждений), документированное подтверждение ишемической болезни сердца (данные медицинской документации от госпитализаций или амбулаторных обследований, предшествовавших травме), наличие выраженных расстройств гемодинамики, требующих проведения инотропной поддержки.

Критерии исключения: наступление летального исхода в период до 28-и суток от получения травмы, наличие условий, определяющих неэффективность (противопоказания) проведения инотропной терапии (рестриктивная или обструктивная кардиомиопатия, выраженная клапанная патология), травматическое повреждение сердца, тяжелая почечная дисфункция (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Краткая характеристика группы обследованных пострадавших с политравмой и ИБС

Переменная ( $M \pm \sigma$ )	I группа	II группа
<i>n</i> (чел.)	12	14
Пол (муж./жен.)	муж.	муж.
Возраст, лет	58,0±5,4	56,0±4,2
APACHE II (баллы)	17±2	18±2
SOFA (баллы)	6±1	5±1
NYHA (класс)	I-II	I-II
EURO-SCORE (баллы)	10±1	8,5±1,5
СИ (исходно), л/мин/м <sup>2</sup>	1,9±0,25	1,9±0,35
ФВ (исходно),%	41±7	40±7
Травматические повреждения (кол-во случаев):		
– ЧМТ	6	7
– органов грудной клетки	2	2
– органов брюшной полости	4	5
– органов малого таза	1	0
– позвоночника	0	1
– скелетная травма	12	13
Формы ИБС (количество случаев):		
– стенокардия напряжения I–II ф. к.	6	7
– постинфарктный кардиосклероз	4	4
– нарушение ритма сердца и проводимости	1	2
– ХСН – I–II ф. к. (NYHA)	8	11
Сопутствующая патология (количество случаев):		
– артериальная гипертензия (2–3 ст.)	10	11
– ожирение II–III ст.	4	5
– сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе	4	4
– гиперхолестеринемия	8	7

Стратификацию больных проводили по полу, возрасту, тяжести состояния, характеру травматических повреждений и выраженности сердечно-сосудистой патологии с использованием следующих классификаций и шкал балльной оценки: APACHE II, SOFA, NYHA, EURO-SCORE. Для окончательного анализа были отобраны 26 пострадавших. Основные характеристики группы пострадавших, отобранных для исследования, приведены в табл. 1.

С целью коррекции гемодинамических расстройств и улучшения инотропной функции миокарда в качестве основного инотропного агента использовали  $\beta_1$ -селективный адреномиметик добутамин в дозировке до 10 мкг/кг/мин. Основанием для назначения комбинированной инотропной терапии служило наличие 2-х и более перечисленных критериев: необходимость проведения длительной, более 24-х часов, инотропной поддержки, потребность в применении добутамина в дозе более 10 мкг/кг/мин, сохраняющийся на фоне проводимого лечения низкий сердечный индекс (СИ)  $\leq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>, прогрессирующее увеличение уровня BNP > 600 нг/мл. Инотропную поддержку потенцировали за счет комбинации с препаратом из группы сенситизаторов кальция – левосименданом (симдакс, «Ogion Pharma») (I группа,  $n=12$ ) или адреналином (II группа,  $n=14$ ). Распределение инотропной терапии было случайным, методом конвертов. Левосимендан вводили внутривенно перфузором в течение 24 часов в дозе 0,1 мкг/кг/мин без болюсного введения. Адреналин – в виде постоянной внутривенной инфузии перфузором в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин. Дозировки адреномиметиков корректировали в соответствии с показателями центральной гемодинамики. Пострадавшие в обеих группах были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, характеру травматических повреждений и выраженности патологии сердечно-сосудистой системы.

Основной целью инотропной поддержки было поддержание безопасного уровня среднего артериального давления, определенное как АД<sub>ср.</sub> > 70 мм рт. ст. В качестве других критериев эффективности инотропной терапии рассматривали достижение следующих показателей: СИ  $\geq 3,0$  л/мин/м<sup>2</sup>, ЧСС < 100 уд/мин, BNP < 400 пг/мл, ИОПСС – 1900–2300

динос/см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, диурез > 0,5 мл/кг массы тела/час, лактат сыворотки – 0,5–2,0 ммоль/л. Достижение данных критериев и стабилизация гемодинамики являлись основанием для начала поэтапного уменьшения инотропной поддержки вплоть до полного ее прекращения. Изменения параметров гемодинамики контролировали при помощи катетера Swan-Ganz. Контроль осуществляли через каждые 6 часов, до 72 часов от начала применения комбинированной терапии.

Повреждение миокарда контролировали при помощи количественного определения уровня тропонина-I. Пороговым для диагностики повреждения миокарда считали уровень тропонина-I  $\geq 0,4$  нг/мл; уровень  $\geq 2,0$  нг/мл и выше расценивали как подтверждение острого инфаркта миокарда (ОИМ). Степень выраженности сердечной недостаточности контролировали путем оценки динамики уровня В-натрийуретического пептида (BNP). Оба маркера определяли иммунофлуоресцентным методом (Triage cardiac panel, Biosite, USA). Нарушения ритма сердца контролировали при помощи Холтеровского мониторирования ЭКГ. В динамике выполняли ЭХО-КГ [16, 17].

В качестве конечных точек исследования рассматривали достижение критериев эффективной инотропной терапии (СИ), учитывали длительность инотропной терапии, развитие осложнений (ОИМ, нарушения ритма, повышение уровня лактата), длительность пребывания пострадавших в ОР.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все статистические исследования выполняли с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (Statsoft Corp). Все результаты были проверены на нормальность с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. После этого, для описания нормально распределенных данных использовали средние значения и стандартные отклонения (СО) и соответствующие им 95% доверительные интервалы. Сравнительный анализ непрерывных переменных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, в том числе с поправкой на множественные сравнения. При негауссовом распределении изучаемого признака различия между группами пациентов оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Значения вычисляемых критериев считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Изменение параметров гемодинамики на фоне применения комбинированной инотропной терапии ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	Группа	Значения показателей на этапах исследования, часы												
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
ЧСС, уд/мин	I	107±7	117±5*	111±9*	107±9*	100±7	99±8	92±8	95±7	90±11	82±6	87±9	80±5	88±8
	II	109±5	95±5	92±7	90±8	92±9	94±7	95±10	93±9	94±9	90±8	90±10	88±7	92±7
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	I	2,5±0,35	2,7±0,15	2,8±0,2	3,15±0,22	3,55±0,2*	3,55±0,15*	3,52±0,15*	3,4±0,22*	3,35±0,2*	3,3±0,17*	3,3±0,17*	3,3±0,2*	3,25±0,1*
	II	2,4±0,25	3,3±0,35	3,1±0,3	3,0±0,35	2,9±0,22	2,8±0,33	2,5±0,3	2,5±23	2,4±0,25	2,4±0,3	2,35±0,22	2,35±0,15	2,3±0,17
АДср, мм рт.ст.	I	60±5,4	63±6,0	65±4,5	78±2,5	75±4,0	78±5,5	75±3,0	79±5,5	86±4,0	81±5,0	85±3,0	79±5,5	80±3,0
	II	62±4,0	65±4,5	75±5,0	78±7,5	77±6,5	75±4,5	78±5,0	85±6,0	81,5±5,0	88±3,5	80±4,5	82±4,0	78±5,5
ИОПСС, дин·с/см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup>	I	2300±285	1630±230*	1810±180*	2150±340*	2250±270*	2340±180*	2370±220	2380±330	2350±245	2420±180	2400±275	2330±150	2380±188
	II	2470±235	3200±335	2950±265	2850±180	2870±230	2850±220	2750±180	2650±180	2560±160	2480±225	2550±330	2440±180	2570±210

Примечание. \* — различия достоверны,  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Начальные мероприятия по стабилизации гемодинамики в виде инфузионной терапии в объеме 30–35 мл/кг/сутки сопровождались улучшением показателей гемодинамики. Инфузия добутамина, начатая с первых суток лечения в дозировке до 10 мкг/кг/мин, сопровождалась приростом показателя СИ в среднем на 25% (СИ —  $2,5 \pm 0,41$  л/мин/м<sup>2</sup>) и улучшением гемодинамических показателей.

Однако проявления миокардиальной дисфункции диктовали необходимость ограничения на 2-е сутки пребывания больных в стационаре объема инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) до 15–20 мл/кг/сутки, по сравнению с 30–35 мл/кг/сутки на начальном этапе реанимации. Увеличение объема ИТТ приводило к появлению признаков левожелудочковой недостаточности: снижению СИ < 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, повышению ДЗЛК > 18 мм рт. ст. Дальнейшее увеличение дозы добутамина не сопровождалось значимым приростом показателя СИ, наблюдалось нарастание тахикардии, снижение АДср.

К моменту начала комбинированной инотропной терапии состояние волемии расценивалось как компенсированная нормоволемиа (ЦВД —  $12 \pm 2$  мм рт. ст., ДЗЛА —  $15 \pm 1$  мм рт. ст.). Нестабильность гемодинамики расценивали как преимущественно проявления острой сердечной недостаточности (СИ —  $2,45 \pm 0,35$  л/мин/м<sup>2</sup>. При этом наблюдали АДср. —  $64 \pm 5,0$  мм рт. ст.; ЧСС —  $109 \pm 7$  уд/мин; ИОПСС —  $2380 \pm 335$  дин·с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>, BNP —  $1130 \pm 280$  нг/дл). Изменения основных параметров гемодинамики на фоне применения комбинированной инотропной терапии отражены в табл. 2.

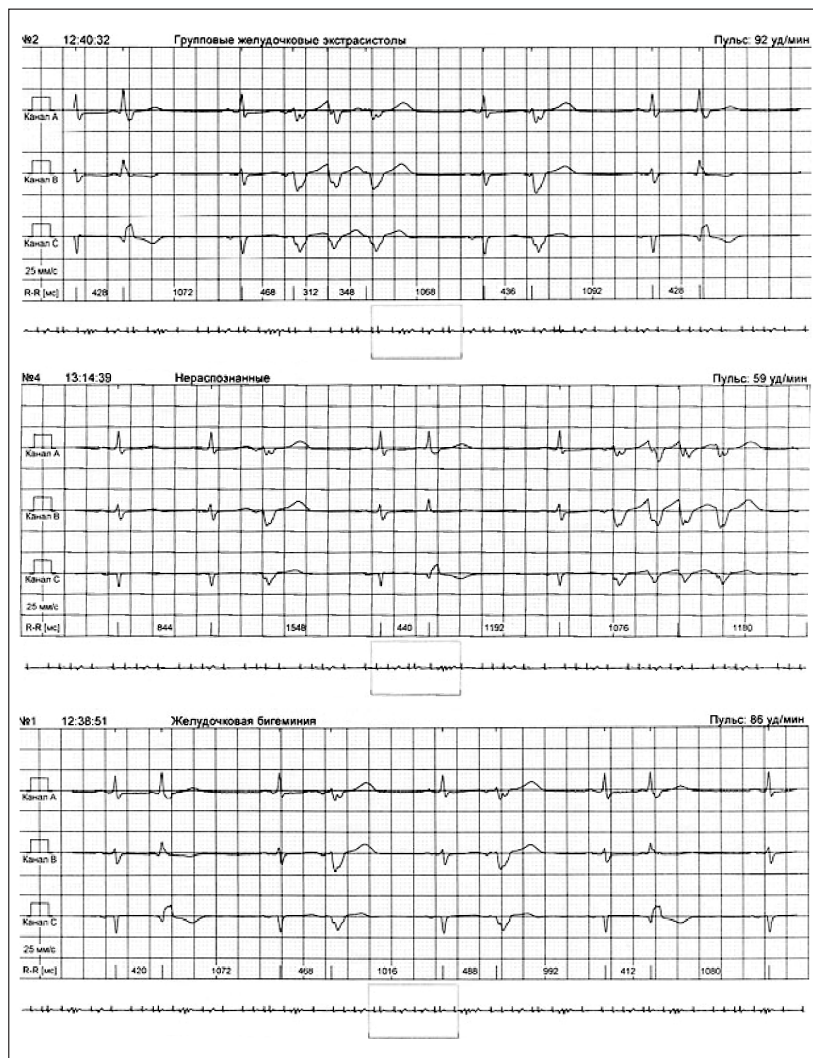
В обеих группах мы наблюдали стабилизацию АДср. на безопасном уровне, выше 70 мм рт. ст. В I группе инфузия левосимендана сопровождалась дополнительным приростом СИ в среднем на 20%, СИср. —  $3,5 \pm 0,14$  л/мин/м<sup>2</sup>, во II группе — СИср.  $2,6 \pm 0,33$  л/мин/м<sup>2</sup> (доверительный интервал 95% — 0,49–0,91;  $p = 0,03$ ). Максимальный прирост СИ в I группе наблюдали к концу первых суток, в дальнейшем статистически значимая разница показателя СИ в двух группах сохранялась вплоть до 72 часов от начала инфузии препарата. Во II группе нормализация АДср. достигалась в большей мере за счет увеличения ИОПСС (ср. —  $2832 \pm 212$  дин·с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>) с ограниченным по времени эффектом увеличения СИ.

Применение комбинированной терапии способствовало стабилизации гемодинамики и уменьшению инотропной поддержки: в течение первых 12-и часов дозы добутамина сократились в I группе с  $12,5 \pm 2,2$  до  $9,2 \pm 2,6$  мкг/кг/мин, во II группе — с  $13,2 \pm 2,5$  до  $6,1 \pm 1,9$  мкг/кг/мин. Однако во II группе снижение уровня инотропной поддержки приводило к быстрому снижению показателя СИ < 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>, что требовало продолжения введения адреномиметиков. К концу вторых суток в I группе у 10-и пострадавших (83%) удалось полностью прекратить инотропную поддержку. У оставшихся 2-х пострадавших с исходным уровнем BNP > 2000 нг/дл наблюдалась стабилизация гемодинамики на минимальном уровне инотропной

поддержки —  $3,0 \pm 0,5$  мкг/кг/мин, с постепенной отменой препарата в последующие 24 часа. Во II группе проведение инотропной терапии более 3-х суток потребовалось всем пациентам. Длительность инотропной терапии в I группе составила в среднем —  $71,0 \pm 10,5$  ч., во II группе —  $102,0 \pm 13,5$  ч. (доверительный интервал 95% — 99–161;  $p=0,001$ ).

Во II группе увеличение суммарной дозы адреномиметиков за счет комбинации добутамина с адреналином сопровождалось рядом неблагоприятных эффектов: гипергликемия, метаболический ацидоз, повышение уровня лактата (до  $3,8 \pm 0,8$  ммоль/л). Мы наблюдали также выраженное проаритмическое действие катехоламинов. Было выполнено 27 исследований суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в I группе и 25 — во второй. Наиболее часто мы регистрировали: пароксизмы тахисистолической формы фибрилляции предсердий (выявлено 14 случаев в I группе и 15 — во II); суправентрикулярную экстрасистолию — 6 и 9 случаев, соответственно; желудочковую экстрасистолию (ЖЭ) моно- и политонную — 12 и 24 случая; групповую ЖЭ — 0 и 5 случаев; раннюю ЖЭ R на T — 0 и 3 случая; пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии — 0 и 4 случая. В целом, в группе пострадавших с применением комбинированной терапии с адреналином различные варианты нарушения ритма регистрировали в два раза чаще и только исключительно у больных этой группы наблюдали эктопическую желудочковую активность высоких градаций (3–5 класс по классификации Lown-Wolf), опасную по риску ВСС (см. рисунок).

В I группе инфузия левосимендана хорошо переносилась всеми пациентами; неблагоприятных реакций отмечено не было. Увеличение ЧСС (ср. —  $115 \pm 5$  уд/мин.) так же, как и снижение ИОПСС (до  $1080$  дин·с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>), носило временный характер. Через 12 часов от начала инфузии мы отмечали нивелирование значений ЧСС и ОПСС. В дальнейшем значимого различия по ЧСС в обеих группах не наблюдали. После стабилизации ИОПСС определяли в пределах  $2150$ – $2350$  дин·с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>, что соответствовало выбранным критериям эффективности проводимой терапии и было статистически значимо ниже, чем аналогичный показатель во II группе ( $p<0,05$ ). Существенного повышения уровня лактата (ср. —  $1,8 \pm 0,25$  ммоль/л) отмечено не было, данный показатель был ниже, чем во II группе ( $p<0,05$ ).



**Нарушения ритма сердца, наблюдавшиеся у больных с политравмой на фоне применения адреномиметиков. Катехоламининдуцированная желудочковая эктопическая активность III–V класса по классификации В. Lown и М. Wolf, опасная по риску внезапной сердечной смерти.**

Случаев развития острого инфаркта миокарда в обеих группах не было зарегистрировано. При сравнении уровня тропонина-I в I группе данный показатель составил в ср. —  $0,4 \pm 0,15$  нг/мл, во II группе аналогичный показатель был выше —  $0,85 \pm 0,17$  нг/мл, ( $p<0,05$ ). Снижение уровня BNP к концу обследования в I группе было более выраженным, ср. —  $220 \pm 75$  пг/мл, во II группе —  $480 \pm 120$  пг/мл.

Длительность пребывания пострадавших в ОР составила в I группе от 12 до 31 суток (ср.  $22 \pm 5,5$  сут.), во II группе — от 14 до 35 суток (ср. —  $22,4 \pm 5,2$ ) и не зависела от проведенной терапии ( $p>0,05$ ).

Несмотря на более чем 200-летнюю историю применения в клинической практике препаратов, обладающих положительным инотропным эффектом, до настоящего момента нет единого мнения относительно показаний к началу применения кардиотонической поддержки, предпочтительных препаратов или их комбинаций, а также рекомендуемых дозировок. Инотропная и вазопрессорная поддержка по праву отнесены к

приоритетным методам терапии циркуляторных расстройств, тем не менее, имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации не превышают уровня доказательности II, (рекомендации В–С). Поэтому в запланированном нами исследовании, которое относится к типу «исследований превосходства», в отсутствие общепринятого «золотого стандарта» мы использовали в группе сравнения наиболее часто упоминаемую в научной литературе эффективную комбинацию инотропных препаратов — добутамина и адреналина. Добутамин был выбран в качестве базового препарата инотропной поддержки как препарат первого выбора для пациентов с низким сердечным выбросом [18, 19].

Адреномиметики — группа инотропов, традиционно применяемая в интенсивной терапии. В условиях шока и гипотонии на сегодняшний день фармакологической альтернативы адреномиметикам нет. У пострадавших, перенесших травматический шок, кровопотерю, эпизоды гипоксии, неизбежно развитие эффекта «оглушенного миокарда», тем более в условиях, когда миокард исходно компрометирован за счет ИБС. Систолические характеристики сердца могут быть эффективно восстановлены назначением адреномиметиков. Однако такая терапия заведомо сопряжена с развитием ряда неблагоприятных эффектов, большинство из которых имеют дозозависимый эффект. В частности, увеличение дозировок приводит к преобладанию эффектов стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов, повышению постнагрузки, что, в свою очередь, приводит к дополнительно снижению СИ и ухудшению перфузии тканей. Чрезмерные дозы катехоламинов могут привести к некрозу миокарда независимо от наличия заболевания коронарных сосудов. Имеет значение и длительность применения катехоламинов: длительное, более 24–48 часов, введение препаратов влечет за собой частичную потерю гемодинамического эффекта. Повторные или продолжительные воздействия агонистов на  $\beta$ -рецепторы приводят к ослаблению их реакции — развитию тахифилаксии. При этом попытка прекращения инотропной терапии может сопровождаться почечной дисфункцией, рецидивом гипотонии, нарастанием проявлений сердечной недостаточности. Итогом нередко является формирование патологического замкнутого круга, чем объясняется возрастание смертности пациентов с ИБС на фоне инотропной терапии [20–22].

Идея применения комбинированной терапии обсуждалась и ранее, в частности использование сочетания адреномиметиков с ингибиторами фосфодиэстеразы (ИФДЭ). В ходе клинических исследований комбинация добутамина с милриноном (ИФДЭ) давала более заметный инотропный эффект, чем применение каждого препарата в отдельности. ИФДЭ не имеют многих негативных эффектов катехоламинов. Однако, несмотря на иную точку приложения, конечный этап реализации положительного инотропного действия ИФДЭ также связан с увеличением содержания внутриклеточного кальция, а следовательно, сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде.

Для больных ИБС данная группа препаратов также несет риск усиления ишемии миокарда, апоптоза и некроза кардиомиоцитов, особенно при продолжительном их применении [23].

Действие нового класса инотропных препаратов — сенситизаторов кальция — основано на способности связываться с тропонином «С» и увеличивать чувствительность сократительных белков к кальцию. При этом концентрация внутриклеточного кальция и цАМФ не изменяются. Имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что левосимендан — основной используемый в настоящее время представитель данного класса препаратов — увеличивает сократительную способность миокарда без заметного увеличения потребления кислорода. Он также обладает вазодилатирующими и, возможно, антиишемическими и кардиопротекторными свойствами за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K_{ATP}$ ). Препарат обладает также лузитропным действием — способствует улучшению релаксации миокарда левого желудочка и его наполнения, уменьшая проявления диастолической дисфункции. Прямое инотропное действие левосимендана было подтверждено в экспериментальном исследовании при внутрикоронарном введении препарата [24].

В настоящее время одним из противопоказаний к применению препарата является выраженная гипотония (АД сист. < 85 мм рт. ст.). Эффект вазодилатации может приводить к усугублению гипотонии, однако этот эффект можно уменьшить отказавшись от болюса и устранив гиповолемию. Другим недостатком препарата является довольно медленное развитие инотропного эффекта. В нашем исследовании максимальное увеличение СИ мы наблюдали в конце первых суток от момента начала инфузии левосимендана, тогда как применение адреномиметиков дает практически моментальный эффект. В то же время имеются работы, указывающие на то, что при назначении препарата с болюсным введением инотропный эффект развивался быстрее. Назначение препарата в комбинации с добутамином позволило нам не только нивелировать начальный эффект вазодилатации, но и обеспечить поддержание адекватной контрактильной функции миокарда до проявления максимального инотропного эффекта левосимендана [25, 26].

Использование комбинации препаратов с разным механизмом инотропного действия позволило добиться более полного соответствия гемодинамических параметров критериям выбранной стратегии безопасной циркуляции, чем комбинация двух адреномиметиков. Имеются данные клинических исследований, в которых комбинация левосимендана с добутамином позволила добиться лучших результатов, чем комбинация добутамина с милриноном (ИФДЭ) [27].

Одним из преимуществ левосимендана является длительность оказываемого им инотропного эффекта, сохраняющегося после введения препарата. Препарат имеет активный метаболит с периодом полувыведения

приблизительно 80 часов, что обуславливает сохранение гемодинамического эффекта в течение нескольких дней после прекращения внутривенной инфузии. В нашем исследовании отчетливый прирост показателя сердечного индекса сохранялся не менее 72-х часов с момента введения препарата. По данным разных авторов, эффект достоверного увеличения показателя фракции изгнания левого желудочка и сердечного выброса, снижения/нормализации системного сосудистого сопротивления регистрировали на протяжении до 7-и дней и более после инфузии препарата [28].

Важно отметить, что примерно половина пациентов вплоть до травмы получали антиангинальную и гипотензивную терапию, включающую  $\beta$ -блокаторы, ослабляющие компенсаторные реакции в виде учащения ЧСС и снижающие эффект адреномиметиков. По литературным данным, эффект левосимендана не зависит от применения  $\beta$ -блокаторов, что позволяет также в короткие сроки вернуть пациентов к привычной кардиотропной терапии [28].

Анализируя неблагоприятные эффекты применения катехоламинов, необходимо отметить, что использование адреналина во II группе сопровождалось значимым повышением уровня лактата. Более низкий уровень лактата в I группе может косвенно отражать степень компенсации сердечной недостаточности и улучшение уровня оксигенации тканей. В ряде исследований было продемонстрировано, что уровень лактата сыворотки может быть прогностическим маркером исхода: целенаправленное поддержание путем оптимизации гемодинамики уровня лактата меньше 2 ммоль/л у пациентов после кардиохирургических операций сопровождалось сокращением срока пребывания в ОР и снижением количества осложнений [29].

В качестве первичной контрольной точки исследования первоначально планировали оценивать показа-

тель летальности. Однако в дальнейшем при анализе результатов стало очевидно, что летальные исходы в подавляющем большинстве случаев наступали вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности, что не позволяло делать однозначные суждения о механизме танатогенеза. Таким образом, больные с неблагоприятным исходом, наступившим в период до 28-и суток после травмы, в окончательный анализ включены не были. Длительность пребывания пострадавших в ОР подвергалась значительным колебаниям, что в большей степени определялось характером и тяжестью травматических повреждений.

Результаты настоящего исследования имеют относительно ограниченное значение, что связано с небольшим числом обследованных пациентов и отсутствием анализа влияния проведенной терапии на летальность. Тем не менее, получены клинически значимые результаты, указывающие на то, что применение левосимендана у пациентов с признаками нарушения функции левого желудочка и травмой может быть эффективным и безопасным.

## Заключение

В ходе исследования получены клинически значимые результаты, свидетельствующие о том, что комбинация добутамина с левосименданом — препаратов с различным механизмом инотропного действия — позволяет эффективно управлять гемодинамикой у пострадавших с политравмой и сниженной систолической функцией миокарда, сократить длительность инотропной поддержки и способствует уменьшению проявлений неблагоприятных эффектов катехоламинов. Применение комбинированной инотропной поддержки показало свою эффективность и требует дальнейшего углубленного изучения.

## Литература

1. Брюсов П. Г., Нечаев Э. А. (ред.). Военно-полевая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медцина; 1996.
2. Рябов Г. А. Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994.
3. Власенко А. В., Добрушина О. Р., Яковлев В. Н. и соавт. Анализ причин летальности пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации многопрофильного стационара. Общая реаниматология 2009; V (6): 31–35.
4. Долina O. A. (ред.). Анестезиология и реаниматология. М.: Медицина; 2002.
5. Николаенко Э. М. Сочетанное применение добутамина и фосфокреатина при терапии критических нарушений кровообращения. Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии. Мат-лы Междунар. симп., посвящ. 85-летию акад. РАМН В.А. Неговского. М.; 1994. 155–157.
6. Wilson M., Davis D. P., Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J. Emerg. Med. 2003; 24 (4): 413–422.
7. Семитко С. П. Методы рентгенэндоваскулярной хирургии в лечении острого инфаркта миокарда у больных старшего возраста: развитие и значение. Клин. геронтология 2009; 15 (4–5): 3–12.
8. Ключев В. М., Ардашев В. Н., Брюховецкий А. Г., Михеев А. А. Ишемическая болезнь сердца. М.: Медицина; 2004.
9. Агаджанян В. В. Политравма: перспективы исследования проблемы. Политравма 2007; 3: 5–7.
10. Моисеев В. С., Павликова Е. П. Левосимендан или добутамин при острой сердечной недостаточности? Клин. фармакология и терапия 2009; 18 (4): 14–17.
11. Терещенко С. Н. Инотропные средства и сердечная недостаточность. Фарматека 2004; 14: 74–80.
12. Andersson K. E. Some new positive inotropic agents. Acta Med. Scand. Suppl. 1986; 707: 65–73.
13. Еременко А. А., Колтаков П. Е., Ревуиенков Г. В. и соавт. Применение левосимендана у кардиохирургических больных с хронической сердечной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология 2010; 2: 24–26.
14. Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Волкова А. Л. Исследование по оценке влияния комбинированной инотропной поддержки и контроля частоты сердечных сокращений на прогноз и скорость стабилизации больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации (ЛЕГИОН). Терапевтический архив 2010; 81 (3): 47–52.
15. Feldman A. M. Classification of positive inotropic agents. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22 (4): 1223–1227.
16. Мороз В. В., Нукифоров 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; VI (2): 38–42.
17. Козлов И. А., Харламова И. Е., Кричевский Л. А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных. Общая реаниматология 2009; V (3): 24–28.
18. Singer M., Webb A. R. (eds.). Oxford Handbook of Critical Care. 2nd ed. 2005.
19. Явелов И. С. Смертность при острой сердечной недостаточности: новое подтверждение положительного влияния левосимендана и опасности добутамина. Результаты испытания CASINO. Кардиология 2004; 44 (5): 76–77.

20. *Tamargo J., Caballero R., Gómez R. et al.* Investigational positive inotropic agents for acute heart failure. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2009; 9 (3): 193–205.
21. *Yusuf S., Teo K.* Inotropic agents increase mortality in patient with congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82 (1): 97–111.
22. *Mebazaa A., Nieminen M. S., Packer M. et al.* Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297 (17): 1883–1891.
23. *el Allaf D., D'Orio V., Carlier J.* The new inotropic phosphodiesterase inhibitors. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 1984; 92 (4): S69–S79.
24. *Givertz M. M., Andreou C., Conrad C. H., Colucci W. S.* Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation* 2007; 115 (10): 1218–1224.
25. *Бабаев М. А., Еременко А. А., Виницкий Л. И., Бумяян К. А.* Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Общая реаниматология* 2010; VI (3): 76–81.
26. *Соколов В. В., Федорова М. В., Кордагов П. Н. и соавт.* Повторное применение левосимендана при тяжелой хронической сердечной недостаточности. *Клин. фармакология и терапия* 2007; 16 (3): 89–92.
27. *De Hert S. G., Lørsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P. J.* The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766–773.
28. *Eriksson H. L., Jalonen J. R., Heikkinen L. O. et al.* Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (2): 448–454.
29. *Polonen P., Ruokonen E., Hippeläinen M. et al.* A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.* 2000; 90 (5): 1052–1059.

Поступила 09.04.11

### CARDIAC CALENDAR 2011

3<sup>rd</sup> Joint Scandinavian Conference  
in Cardiothoracic Surgery. *Tampere, Finland.*  
**August 18–29, 2011. Email: matti.tarkka@sydankesks.fi**

Australian Society of Anesthesiologists  
National Scientific Congress. *Sydney, Australia.*  
**September 8–11, 2011. www.asa2011.com**

30<sup>th</sup> Annual Meeting The European Society  
of Regional Anesthesia. *Dresden, Germany.*  
**September 11–17, 2011. ESRA\_2011@mail.vresb.com**  
22<sup>nd</sup> International Congress of the Israel Society  
of Anesthesiologists. *Tel Aviv, Israel.*  
**September 13–15, 2011.**  
**Email: team7@congress.co.il, www.icisa.co.il**

Inaugural Meeting of the Federation  
of Asian Perfusion Societies. *Singapore.*  
**September 17–18, 2011.**  
**Email: secretariat@ssect.org**

9<sup>th</sup> Asian Meeting of the Society of Cardiothoracic Anesthesia  
7<sup>th</sup> International Chinese Cardiovascular Anesthesia Forum.  
*Taipei, Taiwan.*  
**September 29 – October 2, 2011.**  
**www.asca2011.org**

25<sup>th</sup> Annual Meeting European Association  
for Cardio-thoracic Surgery. *Lisbon, Portugal.*  
**October 1–5, 2011. www.eacts.org**

18<sup>th</sup> International Congress of the Czech Society  
of Anesthesiology and Critical Care Medicine.  
*Prague, Czech Republic.*  
**October 6–8, 2011.**  
**Email: csarim2011@guarant.cz, www.csarim2011.cz**

American Society of Anesthesiologists  
Annual Meeting. *Chicago, IL.*  
**October 15–19, 2011. www.ASAhq.org**

7<sup>th</sup> International Meeting  
on Intensive Cardiac Care. *Tel Aviv, Israel.*  
**October 30 – November 1.**  
**Email: conventions@isas.co.il, www.isas.co.il/isas.co.il**

Surgery of the Thoracic Aorta. *Bolognese, Italy.*  
**November 7–8, 2011. www.noema-congressi.it**

Sixty-fifth Postgraduate Assembly,  
New York State Society  
of Anesthesiologists. *New York, NY.*  
**December 9–11, 2011. Email: hq@nyssa-pga.org**