

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ К КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ

Бабаев М. А., Еременко А. А., Дымова О. В., Полякова П. В., Федулова С. В., Фролова Ю. В.

**Цель.** Определение эффективности действия кальциевого сенситайзера левосимендана (ЛС) у пациентов с различной степенью выраженности сердечной недостаточности (СН) перед хирургической операцией.

**Материал и методы.** ЛС применяли как компонент терапии СН при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству за 2-4 суток. Доза введения составляла от 0,025 до 0,1 мкг/кг/мин. Болюсное введение препарата не проводили. Предоперационная группа исследования представлена 108 больными (62% мужчин/ 38% женщин в возрасте от 20 до 72 лет (53±13)) с ХСН III-IV ФК по NYHA, фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) составляла в среднем 27±8%. Средний уровень натрийуретического пептида В-типа — 1129 (Ме 854, Q<sub>25</sub> 396, Q<sub>75</sub> 1419) пг/мл. Основной этиологией хронической СН у обследуемых пациентов была дилатационная кардиомиопатия: некоронарогенная кардиомиопатия у 30 больных (27,7%), ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) у 72 пациентов (66,7%) и приобретенные клапанные пороки сердца у 6 пациентов (5,6%). Для оценки эффективности действия препарата при различной степени выраженности СН пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от степени снижения ФИЛЖ (менее 20%, 21-30%, 31-40%, более 40%), повышения уровня давления в легочной артерии (ДЛА) (до 40 мм рт.ст., 40-70 мм рт.ст., более 70 мм рт.ст.).

**Результаты.** Инфузия препарата приводила к статистически значимому увеличению ФИЛЖ по сравнению с исходным уровнем (57%), снижению ДЛА (64%) и концентрации BNP 77% случаев.

**Заключение.** ЛС является эффективным препаратом, который может использоваться в целях подготовки больных с СН к кардиохирургическим операциям. Наиболее чувствительными показателями эффективности ЛС являются ДЛА, ФИЛЖ и концентрация BNP. Самая высокая степень эффективности препарата наблюдалась при ФИ  $\leq$ 40%, ДЛА  $\geq$ 40 мм рт.ст. и уровне BNP  $\geq$ 600 пг/мл. ЛС, применяемый при подготовке больных с СН к кардиохирургическим вмешательствам, может использоваться для оценки резервных возможностей миокарда.

**Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 59–62**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-59-62>

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, левосимендан, резервы миокарда, фракция изгнания левого желудочка, давление в легочной артерии, натрийуретический пептид В-типа.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского ФАНО, Москва, Россия.

Бабаев М. А.\* — д.м.н., г.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии, Еременко А. А. — профессор, чл.-корр. РАН, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, Дымова О. В. — к.м.н., зав. лабораторией клинической биохимии, Полякова П. В. — клин. ординатор отделения реанимации и интенсивной терапии, Федулова С. В. — к.м.н., зав. лабораторией интраоперационной функциональной диагностики, Фролова Ю. В. — д.м.н., в.н.с. отделения дисфункции миокарда.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 maxbabaev@mail.ru

ДЛА — давление в легочной артерии, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ЛС — левосимендан, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид В-типа.

Рукопись получена 16.01.2017

Рецензия получена 17.01.2017

Принята к публикации 24.01.2017

## LEVOSIMENDAN IN PREOPERATION THERAPY FOR CARDIOSURGERY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Babaev M. A., Eremenko A. A., Dymova O. V., Polyakova P. V., Fedulova S. V., Frolova Yu. V.

**Aim.** To evaluate the efficacy of action of the calcium sensitizer levosimendan (LS) in patients with various grade of heart failure (HF) severity before cardiosurgery.

**Material and methods.** LS was applied as a part of HF treatment while preparing patients for surgery in 2-4 days. Performed dose was 0,025 — 0,1  $\mu$ g/kg/min. The drug was not administered in bolus. Preoperation group of participants included 108 patients (62% — men, 38% — women, aged 20 — 72 years (53±13)) with CHF III-IV FC by NYHA, with ejection fraction of the left ventricle (LVEF) about in average 27±8%. Mean level of natriuretic B-type peptide was 1129 (Me 854, Q<sub>25</sub> 396, Q<sub>75</sub> 1419) pg/mL. Main etiology of chronic HF in participants was dilation cardiomyopathy: noncoronary cardiomyopathy in 30 patients (27,7%), ischemic cardiomyopathy (ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis) in 72 patients (66,7%) and acquired valve defects in 6 patients (5,6%). For assessment of efficacy of the drug in various grade of HF severity, patients were selected to subgroups according to the level of LVEF decrease (less 20%, 21-30%, 31-40%, more 40%), and pulmonary artery pressure (PAWP) (less 40 mmHg, 40-70 mmHg, more 70 mmHg).

**Results.** Infusion of the drug led to statistically significant increase of LVEF comparing to the baseline (57%), decrease of PAWP (64%) and BNP concentration in 77% cases.

**Conclusion.** The LS is an effective medication which can be applied with the aims to prepare HF patients to cardiosurgical operations. Most sensitive parameters of LS efficacy are PAWP, LVEF and BNP concentration. The highest efficacy of the drug was observed in subgroup with EF  $\leq$ 40%, PAWP  $\geq$ 40 mmHg and BNP  $\geq$ 600 pg/mL. LS, applied in HF patients before cardiosurgery, can be used for assessment of reserves of myocardial capacity.

**Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 59–62**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-59-62>

**Key words:** heart failure, levosimendan, myocardial reserve, left ventricle ejection fraction, pulmonary artery pressure, natriuretic B-type peptide.

V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia.

Одними из основных факторов риска неблагоприятного исхода кардиохирургических операций являются исходно низкие резервы миокарда и декомпенсация функции сердца в ходе хирургического вмеша-

тельства. В связи с этим особое внимание приобретают методы лечения, позволяющие на дооперационном этапе улучшить сократительную способность сердечной мышцы; снизить работу сердца и потребление им

кислорода; поддерживать гемодинамику на уровне, обеспечивающем адекватную микроциркуляцию и жизнедеятельность организма и стабилизировать его системно-воспалительную реакцию.

Использование инодилатора кальциевого сенситайзера левосимендан (ЛС) обусловлено самими патофизиологическими механизмами развития сердечной недостаточности (СН) и соответствует основным целям медикаментозной терапии.

Целью исследования явилось определение эффективности действия ЛС у пациентов с различной степенью выраженности СН перед хирургической операцией.

### Материал и методы

ЛС применяли как компонент терапии СН при подготовке пациентов к хирургическому вмешательству за 2-4 суток. Болюсное введение препарата не проводили. Доза введения составляла от 0,025 до 0,1 мкг/кг/мин. Длительность инфузии ЛС в среднем была 27,5±15,3 часов. Критерием включения пациентов в исследование было отсутствие желудочковых нарушений ритма при суточном холтеровском мониторировании.

Группа исследования представлена 108 больными (62% мужчин/38% женщин в возрасте от 20 до 72 лет (53±13)) с хронической СН (ХСН) III-IV ФК по NYHA, фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ФИЛЖ) составляла 27±8%. Средний уровень натрийуретического пептида В-типа составил 1129 (Ме 854, Q<sub>25</sub> 396, Q<sub>75</sub> 1419) пг/мл. Основной этиологией ХСН у обследуемых пациентов была дилатационная кардиомиопатия: некоронарогенная кардиомиопатия у 30 больных (27,7%), ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз) у 72 пациентов (66,7%) и приобретенные клапанные пороки сердца у 6 пациентов (5,6%). Основными видами хирургического вмешательства у больных с СН явились: реваскуляризация миокарда, коррекция клапанных пороков сердца, комбинированные операции и операция обратного ремоделирования сердца.

До начала и после окончания инфузии ЛС иммунофлуоресцентным методом определяли концентрацию мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP, пг/мл) как маркера степени выраженности сердечной недостаточности (аппарат Abbot Architect 2000i).

С помощью ЭхоКГ метода исследования (трансторакального или чреспищеводного) (PhilipsHD 11XE) проводили измерение показателей внутрисердечной гемодинамики: давления в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.), конечного систолического объема левого желудочка (КСО, мл), конечного диастолического объема левого желудочка (КДО, мл), ФИЛЖ. С помощью прикроватной мониторной системы General Electric

(CARE SCAPe Monitor B650) осуществлялся контроль показателей центральной гемодинамики.

Для оценки выраженности изменений исследуемых показателей под действием ЛС вычисляли относительную разницу изменений ( $\Delta\% = (\text{конечный показатель}/\text{исходный показатель} - 1) \times 100$ ). Определяли корреляционную взаимосвязь между исходным уровнем показателя и степенью его изменений после терапии.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica (версия 10). Использовались следующие модули:

- методы элементарной статистики (для определения основных параметров распределения переменных и проверки их на соответствие нормальному закону распределения), построение гистограмм (для визуальной оценки характера распределения каждого параметра), количественные показатели представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение, для показателей, распределение которых отлично от нормального — в виде медианы, 25-го, 75-го процентиля.
- сравнительный анализ (Т-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность, Н-тест Крускала-Уоллиса, критерий множественного сравнения),
- корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена в зависимости от результатов проверки распределения на нормальность).

### Результаты

Общие изменения исследуемых показателей представлены в таблице 1.

ЛС положительно влиял на параметры гемодинамики: инфузия препарата приводила к статистически значимому увеличению ФИ по сравнению с исходным уровнем (57%), снижению ДЛА (64%) и концентрации BNP в 77% случаев. Показатели ДЛА, ФИ, BNP не изменялись у 21%, 31%, 10%, соответственно, а у 12% ФИЛЖ имела тенденцию к снижению, ДЛА и BNP к увеличению (15% и 20%, соответственно). Наиболее выраженные достоверные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности изменений и исходными уровнями наблюдалась по ФИЛЖ и ДЛА, что позволяло считать данные показатели наиболее чувствительными при оценке эффективности ЛС.

### Особенности действия ЛС у пациентов с различной степенью выраженности СН

Для оценки эффективности действия препарата при различной степени выраженности СН пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от степени снижения ФИЛЖ (менее 20%, 21-30%, 31-40%, более 40%), уровня ДЛА (до 40 мм рт.ст., 40-70 мм рт.ст., более 70 мм рт.ст.). В таблице 2 показаны изменения

Таблица 1

## Изменение исследуемых показателей при применении ЛС

Показатели	Исход	Окончание	p	Δ% M±σ	R	p
ФИЛЖ %, n=91	27±8	31±9	0,0000	17,6±29	-0,5	0,0000
ДЛА мм рт.ст., n=70	49±16	40±14	0,0000	-15±23	-0,34	0,001
КСО мл, n=89	201±79	189±85	0,0000	-4±22	-0,2,	0,21
КДО мл, n=89	276±100	270±100	0,21	-2±20	-0,3	0,006
BNP пг/мл, n=102	1129±1444	725±836	0,0000	-111±165	-0,2	0,04

Таблица 2

## Изменения исследуемых параметров у пациентов с различными исходными значениями ФИЛЖ

Показатели	ФИЛЖ ≤20%	ФИЛЖ 21-30%	ФИЛЖ 31-40%	ФИЛЖ ≥41%
ФИЛЖ %	n=36	n=29	n=61	n=32
до	18±4	25±2	33±3	50±8
после инфузии	24±6	31±9	37±7	52±9
Δ %, p	23±22, 0,0000	22±31, 0,008	10±20, 0,0001	5±16, 0,0000
ДЛА мм рт.ст.	n=27	n=29	n=47	n=27
до	53±12	46±13	42±16	46±20
после инфузии	41±12	41±12	38±14	37±11
Δ %, p	-36±40, 0,0000	-9±37, 0,07	-6±28, 0,02	-11±26, 0,02
КСО мл	n=26	n=31	n=54	n=26
до	240±84	206±69	165±70	96±69
после инфузии	219±80	187±100	141±66	86±66
Δ %, p	-10±10, 0,0000	-10±31, 0,06	-11±25, 0,0000	-7±31, 0,06
КДО мл	n=26	n=31	n=54	n=29
до	292±103	260±106	240±105	173±116
после инфузии	285±96	248±128	218±86	155±100
Δ %, p	-3±12, 0,02	-4±31, 0,46	-6±19, 0,008	-3±28, 0,11
BNP пг/мл	n=34	n=26	n=43	n=25
до	1625±2336	1543±1180	798±804	985±868
после инфузии	972±1203	1059±1180	637±680	875±966
Δ %, p	-114±179, 0,0002	-19±34, 0,0000	-7±86, 0,04	-2±61, 0,3

исследуемых параметров у пациентов в подгруппах с различными исходными значениями ФИЛЖ.

ФИ достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличивалась под воздействием ЛС во всех подгруппах с различными исходными значениями. Наиболее выраженное увеличение получено в подгруппах со значениями исходного показателя ниже 30%. Наименее выраженное изменение зафиксировано у пациентов с ФИ более 40%. При значении ФИЛЖ ниже 20% отмечается корреляционная взаимосвязь между исходным уровнем показателя и степенью его изменений ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,0003$ ) под влиянием ЛС.

Под воздействием ЛС отмечено снижение ДЛА в подгруппах пациентов с различной исходной ФИЛЖ. Наиболее выраженное снижение отмечено в подгруппе с ФИ ≤20%, особенно у больных с исходным значением ДЛА ≥70 мм рт.ст. (-28±21%). Изменения значений давления в ЛА были значимыми в пределах от ≤40 мм рт.ст. ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,03$ ) до ≤70 мм рт.ст. ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,04$ ).

Снижение значений КСО и КДО на фоне инфузии ЛС было достоверным лишь в подгруппах при

ФИЛЖ ≤20% и 21-30%. Обратная незначительная корреляционная взаимосвязь была выявлена лишь по КДО.

На фоне положительной миокардиальной и гемодинамической реакции происходит достоверное снижение уровня натрийуретического пептида В-типа во всех подгруппах пациентов с исходно различной ФИЛЖ, кроме пациентов с ФИЛЖ более 40%. В подгруппе с исходно высокими значениями BNP (более 600 пг/мл) наблюдалось наиболее выраженное статистически достоверное снижение концентрации с 1230 пг/мл (медиана, межквартильный разброс 879 — 1752) до 603 пг/мл (медиана, межквартильный разброс 338 — 1223),  $\Delta = -52\%$  (межквартильный разброс 22 — 63).

## Обсуждение

В нашей работе подтверждено положительное влияние ЛС на параметры гемодинамики и концентрацию BNP у кардиохирургических больных с ХСН, что совпадает с результатами других исследований [1-4]. О положительном эффекте ЛС свидетельствует один из последних мета-анализов, проведенный

Landoni G, et al., 2016 [5]. В данном наблюдательном исследовании приняли участие 500 врачей из 61 страны. 88% респондентов подтвердили, что ЛС может привести к снижению 30-дневной смертности у кардиохирургических пациентов с низкой фракцией выброса.

Проведенное нами исследование подтвердило, что несмотря на практическую предсказуемость эффектов ЛС у 70% пациентов (увеличение ФИЛЖ, снижение давления в ЛА, КДО, КСО и уровня BNP), степень выраженности этих ответов значительно разнится и может зависеть от уровня резервов миокарда и степени декомпенсации СН. Также от 10 до 20% больных могут не отвечать на терапию, а еще у 15-20% проявляется обратная реакция на терапию (снижение ФИЛЖ, увеличение ДЛА и уровня BNP).

Инотропный эффект ЛС наиболее значимо проявляется у пациентов с исходно низкими резервами миокарда при ХСН. Вазодилатирующее воздействие на малый круг кровообращения отмечено во всех группах и подгруппах больных. Судя по коэффициентам корреляции, которые становятся значимыми при исходных величинах ДЛА ниже 40 мм рт.ст., снижение сопротивления легочных сосудов происходит вне зависимости от выраженности миокардиальной дисфункции. У больных с высокими значениями ДЛА и легочной гипертензией, обусловленной как миокардиальной, так и другой этиологией, отмечается наиболее выраженный эффект препарата. По-видимому, данное свойство ЛС позволяет расширить диапазон его применения у пациентов с дыхательной и полиорганной недостаточностью [6].

Положительное влияние препарата на СН подтверждается реакцией BNP, уровень которого снижается по мере нарастания степени выраженности эффектов ЛС в группах наиболее тяжелых пациентов. Все это позволяет думать о необходимости более раннего назначения ЛС у пациентов с СН.

Динамика показателей кровообращения в ответ на терапию ЛС может свидетельствовать о резервах

миокарда и позволяет осуществить выбор тактики лечения (реконструктивная хирургия, трансплантология, вспомогательная поддержка кровообращения). Применение лечебно-диагностической инфузии препарата, по-видимому, может являться альтернативной использованием добутаминового фармакологического теста, который в силу своих побочных эффектов (увеличение потребления миокардом кислорода, аритмогенный эффект) имеет ограничения в данной группе пациентов.

Для мониторинга эффективности препарата целесообразно использовать ФИЛЖ, ДЛА и уровень концентрации BNP, так как они наиболее выразительно и достоверно отражают степень изменения функции миокарда на фоне лечения.

Наши данные, характеризующие положительное действие ЛС у больных с различной степенью выраженности СН, согласуются с опубликованными в последние три года выводами экспертов, которые подтверждают возможность более активного использования ЛС в терапии СН [7]. Итогом работы международных экспертных комиссий явилось введение препарата в список рекомендуемых лекарственных средств для лечения острой СН с нарушениями перфузии [8], в комплекс предоперационной медикаментозной подготовки и лечения интра- и послеоперационной СН при кардиохирургических операциях [9].

### Заключение

ЛС является эффективным препаратом, который может использоваться в целях подготовки больных с СН к кардиохирургическим операциям. Наиболее чувствительными показателями эффективности ЛС являются ДЛА, ФИЛЖ и концентрация BNP. Самая высокая степень эффективности препарата наблюдалась при ФИ  $\leq 40\%$ , ДЛА  $\geq 40$  мм рт.ст. и уровне BNP  $\geq 600$  пг/мл. ЛС, применяемый при подготовке больных с СН к кардиохирургическим вмешательствам, может использоваться для оценки резервных возможностей миокарда.

### Литературы

- Pollesello P, Papp Z, Papp JGy. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int. J. Cardiol.* 203; 2016: 543-8.
- Farmakis D, Alvarez J, Ben Gal T, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *International Journal of Cardiology* 222; 2016: 303-12.
- Bojun G, Zicheng L, Wong PC, et al. Levosimendan Treatment for Heart failure: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol.26, Issue 6, 2015: 1415-25.
- Treskatsch S, Balzer F, Geyte T, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *Journal of Critical Care* 2015 Aug; 30(4): 859. e1-6. doi: 10.1016/j.jccr.2015.03.008.
- Landoni G, Pisano A, Lomivorotov V, et al. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Aug 2. pii: S1053-0770(16)30281-6.
- 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 Feb; 41(2): 203-21.
- Gong B, Li Z, Yat Wong PC. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Dec; 29(6): 1415-25.
- Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *International Journal of Cardiology* 218; 2016: 150-7.
- Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1; 184: 323-36.