



Периоперационное использование левосимендана в кардиохирургии

Ломиворотов В.В.¹, Еременко А.А.², Бобошко В.А.¹, Абубакиров М.Н.¹

¹ ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15; ² ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Россия, 119991, ГСП-1, Москва, Абрикосовский переулок, 2

УДК 616.127-005.4-089

ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию 22 апреля 2015 г. Принята к печати 18 июня 2015 г.

Продemonстрировано, что низкий сердечный выброс в послеоперационном периоде служит предиктором развития органной дисфункции и летальности у кардиохирургических пациентов. В течение многих лет стандартом терапии служили катехоламины, несмотря на то что они обладают значительным риском нежелательных явлений со стороны сердца и других органов, а их применение сопровождается повышением смертности. С другой стороны, показано, что левосимендан, действие которого заключается в повышении чувствительности к ионам кальция и открытии калиевых каналов, улучшает функцию сердца, не нарушая баланс потребления кислорода, а также оказывает защитные эффекты в отношении других органов. В ряде клинических исследований обнаружены благоприятные кардиогенные и некардиогенные эффекты периоперационного использования левосимендана. Целью обзора явилось рассмотрение механизмов действия левосимендана, а также обобщение современных данных клинического применения препарата.

Ключевые слова Кардиохирургия • Аортокоронарное шунтирование • Операции на клапанах сердца • Синдром низкого сердечного выброса • Левосимендан

Введение

У кардиохирургических пациентов синдром низкого сердечного выброса (СНСВ) – крайне опасное состояние, которое может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений [1, 2]. Среди пациентов с СНСВ смертность может достигать 16,9% (по сравнению с 0,9% у пациентов без СНСВ) [2]. Установлено, что основным фактором риска СНСВ служит предоперационное снижение функции левого желудочка (ЛЖ) [3, 4].

Как правило, операции на сердце сопровождаются разнообразными патофизиологическими эффектами, включая активацию симпатической нервной системы, воспаление и гемодинамические изменения, что также может способствовать нарушению функции органов. Следует отметить, что после операций на сердце часто наблюдается острое повреждение почек, которое ассоциируется с увеличением отдаленной смертности после кардиоторакальных вмешательств [5]. Острое

повреждение почек в послеоперационном периоде может быть компонентом кардиоренального синдрома, который является классическим примером дисфункции органа в результате гипоперфузии, приводящей к развитию симптоадренергического ответа, гипергликемии и воспаления [6].

Инотропная поддержка на периоперационном этапе назначается с целью улучшения насосной функции сердца. Однако использование инотропов может сопровождаться нарушением баланса между доставкой кислорода к миокарду и потребностями в нем, что может привести к развитию ишемии миокарда с повреждением «гибернированного», но жизнеспособного миокарда и развитию аритмий. Продолжается дискуссия о потенциальной вреде использования инотропной терапии в кардиохирургии. Недавно установлено, что пери- и послеоперационное применение инотропов ассоциируется с увеличением летальности и тяжелых послеоперационных осложнений [7].

Решением этой потребности может стать использование сенситизатора кальция – левосимендана, который был одобрен для лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Левосимендан обладает инотропной и сосудорасширяющей активностью (инодилатор) благодаря тройному механизму действия [8], который обеспечивает положительный инотропный эффект без влияния на потребление кислорода [9]. Другие эффекты препарата включают прекардионирование [10], кардиопротекторный эффект [11], защиту от «оглушенности» миокарда [12] и антиишемический эффект [13]. В метаанализе клинических исследований Harrison и соавторы изучили эффекты левосимендана у кардиохирургических пациентов с наличием либо отсутствием предоперационной систолической дисфункции [14]. Авторы показали, что терапия левосименданом приводит к снижению смертности и других неблагоприятных исходов, включая послеоперационную почечную недостаточность с необходимостью диализа, послеоперационную фибрилляцию предсердий, а также повреждение миокарда. Эти преимущества были наиболее отчетливо выражены у пациентов со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Целью обзора – рассмотрение механизмов действия левосимендана, а также обобщение современных данных, относящихся к его клиническому применению, а также проводящихся в настоящее время исследований.

Фармакология кардиопротективных эффектов левосимендана

Левосимендан обладает тройным механизмом действия [8], включая кальцийзависимое связывание с тропонином С миокарда, а также открытие КАТФ-каналов в гладкомышечных клетках сосудов и митохондриях кардиомиоцитов. Связывание левосимендана с тропонином С и открытие КАТФ-каналов в гладкомышечных клетках обеспечивают инотропный и сосудорасширяющий эффекты соответственно, тогда как открытие КАТФ-каналов в митохондриях кардиомиоцитов, по видимому, отвечает за кардиопротективный эффект [15]. Однако определение кардиопротекции достаточно широкое и может быть разделено как минимум на две категории – кратко- и долгосрочная. Краткосрочная кардиопротекция включает такие эффекты, как пре- и посткардионирование, защиту от «оглушенности» миокарда и антиишемический эффект. С другой стороны, к долгосрочной кардиопротекции часто относят антиремоделлирующий, антиапоптотический и противовоспалительный эффекты.

Прекардионирование эффекты левосимендана

Открытие КАТФ-каналов в митохондриях играет ведущую роль в защите миокарда от ишемии и реперфузионного повреждения [16]. Открытие КАТФ-каналов препятствует накоплению кальция в митохондриях и стабилизирует проницаемость внутренней митохондриальной мембраны, что приводит к уменьшению некроза и апоптоза кардиомиоцитов, вызванного ишемическим и реперфузионным повреждением. Таким образом, открытие КАТФ-каналов под действием левосимендана перед развитием ишемии будет имитировать ишемическое прекардионирование миокарда. В опытах *ex vivo*, выполненных Toit и соавт., прекардионирование левосименданом уменьшало размеры инфаркта на 90% [11]. Кроме того, в опытах на животных использование левосимендана по сравнению с милриноном сопровождалось уменьшением смертности: после окклюзии и восстановления кровотока в коронарных артериях выжило 70% собак, получавших левосимендан перед моделированием ишемии-реперфузии, по сравнению с 20% собак, получавших милринон [17]. В другом исследовании терапия левосименданом перед индукцией ишемии приводила к снижению соотношения лактат/пируват в ишемизированных участках [18]. Кроме того, Kersten и соавт. в опытах на собаках также продемонстрировали, что левосимендан оказывает защитный эффект в отношении ишемии миокарда, уменьшая площадь инфаркта на 50% [19].

Защитный эффект левосимендана в отношении «оглушенности» миокарда

«Оглушенность» миокарда возникает в том случае, если острая ишемия миокарда приводит к временному нарушению сократительной функции. У пациентов с ишемической болезнью сердца повторные эпизоды ишемии могут сопровождаться увеличением объема «оглушенного» миокарда, что рассматривается в качестве фактора развития хронической постишемической дисфункции левого желудочка [20].

Sonntag и соавт. продемонстрировали защитный эффект левосимендана в отношении «оглушенности» миокарда у 24 пациентов с острым коронарным синдромом, у которых терапия левосименданом приводила к значимому снижению общего количества гипокинетических сегментов по сравнению с плацебо [21]. У 30 пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых после экстренного чрескожного коронарного вмешательства возникла «оглушенность» миокарда, непрерывная инфузия левосимендана в дозе 0,1 мг/(кг · мин) в течение

24 ч сопровождалась значимым улучшением функции миокарда по сравнению с плацебо [22]. В недавнем рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, в котором участвовал 61 пациент с клиническими признаками сердечной недостаточности, развившейся в течение 48 ч после STEMI с первичным чрескожным коронарным вмешательством (включая кардиогенный шок), 25-часовая терапия левосименданом по сравнению с плацебо сопровождалась значимо более выраженным улучшением индекса движения стенок желудочка к пятому дню относительно исходного уровня [23].

Антиишемические эффекты левосимендана

В опытах на крысах с зажившим инфарктом миокарда Levijoki и соавт. продемонстрировали, что терапия левосименданом коррелирует со снижением смертности [13]. Позже эти доклинические результаты были подтверждены в другом исследовании [24].

Аспекты фармакокинетики и фармакодинамики

Период полувыведения левосимендана составляет 1 ч. Без использования нагрузочной дозы равновесная концентрация левосимендана достигается примерно через 4 ч после начала непрерывной инфузии. После окончания инфузии сывороточная концентрация левосимендана сравнительно быстро снижается. Однако левосимендан имеет активный циркулирующий метаболит, известный как OR-1896, период полувыведения которого составляет примерно 80 ч [25]. У пациентов с сердечной недостаточностью OR-1896 достигает пиковой концентрации примерно через 2 суток после окончания 24 ч инфузии левосимендана и выводится из кровотока на протяжении последующих двух недель [25]. Lilleberg и соавт. показали, что у пациентов с сердечной недостаточностью терапия левосименданом в течение 24 ч улучшает сердечный выброс и снижает давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) в течение как минимум одной недели [26]. Наблюдалось также снижение концентрации N-терминального предсердного натрийуретического пропептида, которое сохранялось в течение как минимум двух недель.

У кардиохирургических пациентов OR-1896 также обнаруживается в плазме крови, однако, по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью, скорость образования данного метаболита снижается [27]. Пиковая концентрация достигается спустя 5–6 дней после прекращения инфузии левосимендана. Предполагает-

ся, что это связано с предоперационным голоданием пациента и использованием антибиотиков широкого спектра действия в кардиохирургии. Клинические данные, полученные у пациентов с планируемым кардиохирургическим вмешательством и низкой ФВ ЛЖ ($\leq 30\%$) перед операцией, демонстрируют длительное влияние левосимендана на индекс ударного объема [28].

При анализе фармакодинамических и фармакокинетических характеристик левосимендана становится ясным, что эффекты его использования в пред- или периоперационном периодах могут значительно отличаться. Действительно, в предоперационном периоде, наряду с гемодинамическими эффектами левосимендана (инотропный и сосудорасширяющий), важную роль могут играть кардиопротективные эффекты, что дополнительно отличает левосимендан от других инотропных препаратов и вазодилататоров.

Пред- и периоперационное использование левосимендана

Предоперационное использование при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением

Аортокоронарное шунтирование

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Tritarere и соавт., инфузия левосимендана в дозе 24 мкг/кг за 10 мин до начала аортокоронарного шунтирования (АКШ) сопровождалась значимым снижением длительности интубации трахеи, продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ($p < 0,01$ для обоих сравнений) и пропорции пациентов, которым требовалась инотропная поддержка в течение > 12 ч (3,8 vs. 18,0% в группе плацебо; $p = 0,021$) [29]. По сравнению с группой плацебо у получавших левосимендан пациентов отмечалось значимое снижение уровня тропонина I в послеоперационном периоде (рис. 1) и значимое увеличение сердечного индекса ($p < 0,0001$ для каждого сравнения).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось предоперационное использование левосимендана у пациентов группы высокого риска с тяжелой дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $< 25\%$) и планируемым АКШ [30]. Введение левосимендана начиналось за 24 ч до операции с инфузии нагрузочной дозы 10 мкг/кг в течение 1 ч, после чего продолжалась непрерывная инфузия 0,1 мкг/(кг · мин) в течение 23 ч. Всего исследование включало 252 паци-

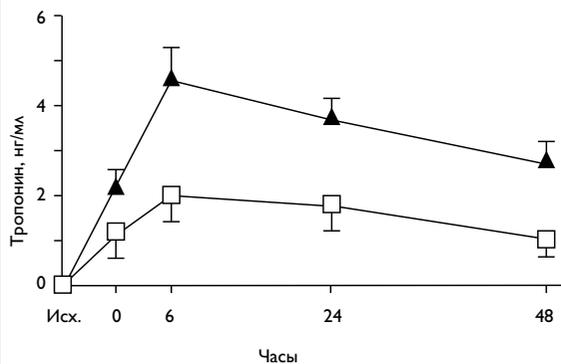


Рис. 1. Концентрация сердечного тропонина I (среднее \pm 95% доверительный интервал) в группах левосимендана (□) и плацебо (▲) перед операцией (исх.), после перевода в отделение интенсивной терапии (0), а также спустя 6, 24 и 48 ч [29]

ента. Левосимендан приводил к снижению смертности (3,9 vs. 12,8%; $p < 0,05$), частоты СНСВ (7,1 vs. 20,8%; $p < 0,05$) и осложнений при отключении искусственного кровообращения, ИК, (2,4 vs. 9,6%; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе терапии левосименданом отмечалось снижение потребности в других инотропах (7,9 vs. 58,4%; $p < 0,05$) и вазопрессорах (14,2 vs. 45,6%; $p < 0,05$), а также частоты использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, ВАБК, (6,3 vs. 30,4%; $p < 0,05$) по сравнению с плацебо.

Аортокоронарное шунтирование и вмешательства на аортальном клапане

У 24 пациентов, которым выполнялось вмешательство на аортальном клапане в комбинации с АКШ, предоперационная инфузия левосимендана 12 мкг/кг в течение 10 мин с последующей непрерывной инфузией левосимендана 0,2 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч приводила к значимому улучшению сердечного индекса и индекса ударного объема на протяжении 4-дневного послеоперационного периода ($p < 0,05$) [31]. ФВ ЛЖ сохранялась в группе левосимендана и снижалась в контрольной группе.

Периоперационное использование при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением

Аортокоронарное шунтирование

В рандомизированном двойном слепом исследовании оценивалось влияние левосимендана на гемодина-

мику, коронарный кровоток и потребление субстратов миокардом в раннем периоде после АКШ [32]. Два режима дозирования (инфузия левосимендана 8 или 24 мкг/кг длительностью 5 мин после АКШ) сравнивались с плацебо. Левосимендан улучшал сердечную функцию за счет увеличения частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и кровотока в коронарном синусе, однако при этом не увеличивал потребление кислорода и не влиял на использование субстратов миокардом.

De Hert и соавт. выполнили рандомизированное исследование 30 пациентов с АКШ и ФВ ЛЖ перед операцией $\leq 30\%$ [28]. В дополнение к добутамину пациенты получали инфузию милринона 0,5 мкг/(кг · мин) или левосимендана 0,1 мкг/(кг · мин), которая начиналась сразу же после снятия зажима с аорты и продолжалась до прекращения инотропной поддержки. Спустя 12 ч после операции индекс ударного объема снижался в группе милринона, однако в группе левосимендана подобное снижение отсутствовало ($p < 0,05$), несмотря на сходные показатели давлений наполнения. Общая доза, длительность инфузии инотропного препарата и дозы норадреналина были значимо ниже в группе левосимендана ($p < 0,05$). Длительность интубации трахеи также была меньше в группе, получавшей левосимендан ($p = 0,008$).

Levin и соавт. сравнили использование левосимендана (инфузия 10 мкг/кг в течение 1 ч, затем 0,1 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч) и добутамина (инфузия со стартовой дозой 5 мкг/(кг · мин)) в рандомизированном исследовании 137 пациентов с СНСВ в послеоперационном периоде [33]. У пациентов, получавших левосимендан, в послеоперационном периоде, наблюдались выраженные благоприятные эффекты; улучшение гемодинамических показателей в группе левосимендана было более значимым и возникало раньше по сравнению с группой добутамина. В группе левосимендана наблюдалось снижение послеоперационной смертности (8,7 vs. 25%; $p < 0,05$), а также потребности в вазопрессорах, добавлении второго или третьего инотропного препаратов либо использовании ВАБК по сравнению с группой добутамина (рис. 2).

В рандомизированном двойном слепом исследовании LEVE левосимендан облегчал отключение от аппарата искусственного кровообращения и снижал необходимость в использовании дополнительной инотропной или механической поддержки кровообращения у пациентов со снижением ФВ ЛЖ ($\leq 50\%$), которым выполнялось АКШ [27]. Шестьдесят пациентов получали левосимендан болюсно 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,2 мкг/(кг · мин) либо плацебо сразу

же после индукции анестезии. По сравнению с плацебо левосимендан значительно облегчал первичное отключение от аппарата искусственного кровообращения ($p = 0,002$; рис. 3). У четырех пациентов в группе плацебо даже вторая попытка прекращения ИК оказалась неудачной, в связи с чем потребовалось использование ВАБК; в группе левосимендана подобные случаи отсутствовали ($p = 0,112$).

Аортокоронарное шунтирование и вмешательства на клапанах сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Lahtinen и соавт. продемонстрировали, что терапия левосименданом снижает частоту развития сердечной недостаточности после вмешательств на клапанах сердца – как изолированных, так и в сочетании с АКШ [34]. После индукции анестезии начиналась инфузия левосимендана в дозе 24 мкг/кг в течение 30 мин с последующей инфузией 0,2 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч либо инфузия плацебо. В послеоперационном периоде сердечная недостаточность возникла у 15% пациентов в группе левосимендана и 58% в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогичным образом резервная инотропная терапия и ВАБК значительно реже использовались в группе левосимендана ($p = 0,005$ и $p = 0,018$ соответственно). В первый день после операции уровень миокардиальной фракции креатинфосфокиназы, служащий показателем повреждения миокарда, был ниже в группе левосимендана по сравнению с группой плацебо ($p = 0,011$). Напротив, использование вазопрессоров в связи с артериальной гипотензией значительно выше в группе левосимендана ($p < 0,001$). Показатели внутрибольничной смертности и 6-месячной смертности были сравнимы в обеих группах.

Вмешательства на аортальном клапане

Jarvela и соавт. выполнили рандомизированное двойное слепое исследование 24 пациентов с тяжелым аортальным стенозом и гипертрофией левого желудочка, которым выполнялись вмешательства на аортальном клапане [35]. У пациентов, получавших 24-часовую инфузию левосимендана в дозе 0,2 мкг/(кг · мин) с момента индукции анестезии, наблюдалось сохранение ФВ ЛЖ в отличие от снижения данного показателя в группе плацебо. Однако это различие не было статистически значимым.

Jorgensen и соавт. обнаружили, что, в дополнение к инотропным эффектам левосимендан может оказывать положительный лузитропный эффект (улучшение диастолического расслабления) у пациентов с гипер-

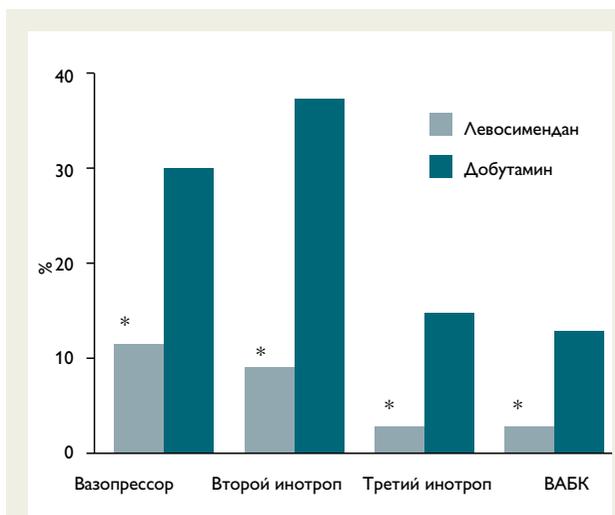


Рис. 2. Необходимость дополнительной инотропной поддержки у пациентов с СНСВ после операций на сердце, получавших левосимендан либо добутамин в исследовании Levin и соавт. [33]. * Статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

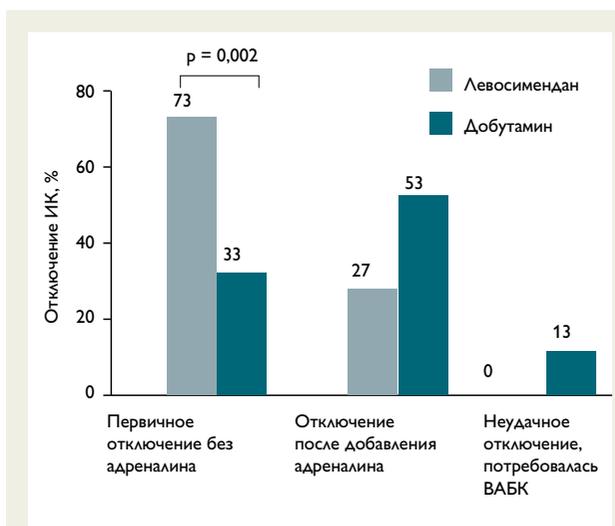


Рис. 3. Отключение искусственного кровообращения. Первая попытка отключения на фоне введения левосимендана или плацебо. При второй попытке отключения добавлялся адреналин. Неудачное отключение приводило к использованию внутриаортальной баллонной контрпульсации [27]

трофией левого желудочка, сокращая период изоволемической релаксации и улучшая наполнение левого желудочка [36]. В этом рандомизированном слепом исследовании выполнялось сравнение двух режимов дозирования (инфузия исходной нагрузочной дозы 12

мкг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией 0,1 или 0,2 мкг/(кг · мин) в течение 20 мин) с плацебо у 23 пациентов после замены аортального клапана в связи с аортальным стенозом. Терапия левосименданом сопровождалась дозозависимым увеличением сердечного выброса (+28%; $p < 0,001$) и ударного объема (+26%; $p < 0,001$), а также снижением системного сосудистого сопротивления (-22%; $p < 0,001$). Наблюдалась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ (12%; $p = 0,058$). По сравнению с плацебо терапия левосименданом приводила к уменьшению периода изоволевической релаксации (-3%; $p < 0,001$) и наклона кривой раннего диастолического наполнения (-45%; $p < 0,01$). Также отмечено значимое увеличение пиковых значений скорости кровотока раннего диастолического (16%; $p < 0,01$) и скорости кровотока позднего диастолического наполнения (15%; $p < 0,001$).

Аортокоронарное шунтирование и вмешательство на митральном клапане

Проведено исследование сопоставленных случаев, в котором сравнивалось использование левосимендана и ВАБК у пациентов с сердечной недостаточностью, которым планово выполнялось АКШ с сопутствующим вмешательством на митральном клапане или без него [37]. У 11 пациентов выполнялась инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч, еще у 11 пациентов в предоперационном периоде использовалась ВАБК. Длительность пребывания в ОИТ пациентов, получавших левосимендан, значимо снижалась по сравнению с группой ВАБК (2,5 vs. 5 дней; $p = 0,01$).

Вмешательства на митральном клапане

Gandham и соавт. сравнили инфузию левосимендана 0,1 мкг/(кг · мин) и инфузию добутамина 5 мкг/кг/мин при отключении от аппарата искусственного кровообращения у 60 пациентов, которым выполнялась пластика или замена митрального клапана в связи с тяжелым митральным стенозом [38]. У пациентов, получавших левосимендан, отмечалось более выраженное снижение индекса системного сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и среднего артериального давления по сравнению с добутамином. Потребность в инотропах и вазоконстрикторах была выше в группе левосимендана. По сравнению с добутамином левосимендан обеспечивал статистически значимое увеличение сердечного индекса даже спустя 12 ч после прекращения инфузии.

Операции на сердце без искусственного кровообращения

В нескольких исследованиях проверялась гипотеза о том, что у пациентов с удовлетворительной функцией левого желудочка перед операцией терапия левосименданом оказывает благоприятное влияние на гемодинамику как во время, так и после АКШ без искусственного кровообращения. В рандомизированном контролируемом исследовании с 4-кратной маскировкой изучалось два режима дозирования левосимендана: 10-минутная инфузия низкой (12 мкг/кг) или высокой доз (24 мкг/кг) [39]. Препарат вводился за 20 мин до начала операции. По сравнению с плацебо наблюдалось значимое увеличение сердечного выброса и ФВ ЛЖ после использования как высокой ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно), так и низкой доз ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Обе дозы левосимендана вызывали значимое увеличение ударного объема и снижение системного сосудистого сопротивления.

В двойном слепом рандомизированном исследовании 24 пациента получали плацебо или инфузию левосимендана в дозе 12 мкг/кг за 15 мин до операции АКШ [40]. Спустя 10 и 60 мин после инфузии сердечный индекс и ФВ ЛЖ были значимо выше в группе левосимендана по сравнению с плацебо ($p = 0,018$ для каждого сравнения). Индекс ударного объема значимо выше в группе левосимендана через 10 мин ($p = 0,018$), однако через 60 мин различия отсутствовали ($p = 0,063$).

Kodalli и соавт. в двойном слепом исследовании сравнили инфузию левосимендана 0,1 мкг/кг/мин и плацебо после индукции общей анестезии [41]. У пациентов, получавших левосимендан, наблюдалось значимые увеличение сердечного индекса и снижение индекса системного сосудистого сопротивления по сравнению с плацебо через 6, 12, 18 и 24 ч после АКШ. Какие-либо улучшения, связанные с длительностью искусственной вентиляции легких либо длительностью пребывания в ОИТ, отсутствовали.

Shah и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании у 50 пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ < 30%) сравнили предоперационную инфузию левосимендана 200 мкг/кг или плацебо в течение 24 ч при АКШ без искусственного кровообращения [42]. По сравнению с контрольной группой у получавших левосимендан пациентов наблюдалось повышение сердечного индекса и снижение ДЗЛК на протяжении вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в группе левосимендана наблюдалось снижение потребности в использовании

инотропов, ВАБК и ИК, а также длительности пребывания как в ОИТ, так и в стационаре.

Влияние левосимендана на функцию почек

Поскольку нарушение функции почек является важным осложнением операций на сердце, в нескольких исследованиях изучались потенциальные благоприятные эффекты левосимендана в отношении почек. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании левосимендан значительно улучшал показатели функции почек после кардиохирургических вмешательств с ИК [43]. Пациенты получали нагрузочную дозу левосимендана 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 мкг/(кг · мин) в течение 1 ч. По сравнению с плацебо терапия левосименданом сопровождалась значимыми (на 12%) увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (21%), а также существенным (18%) снижением сопротивления почечных сосудов. Значимые изменения клубочковой фильтрации, потребления и экстракции кислорода почками отсутствовали. Наблюдаемые эффекты отличались от эффектов дофамина, который также увеличивал почечный кровоток, однако не увеличивал скорость клубочковой фильтрации.

Baysal и соавт. сравнили использование левосимендана (инфузия 6 мкг/кг после снятия аортального зажима, последующая 24-ч инфузия в дозе 0,1 мкг/(кг · мин)) и плацебо в дополнение к стандартной инотропной терапии [44]. Исследование включало 128 пациентов с ФВ ЛЖ < 45%, которым выполнялись хирургические вмешательства на митральном клапане. По сравнению с контрольной группой пациентов, получавших стандартную инотропную терапию, добавление левосимендана приводило к увеличению почечного клиренса, снижению сывороточной концентрации креатинина и повышению расчетной скорости клубочковой фильтрации в 1-й и 3-й дни послеоперационного периода. В группе левосимендана наблюдалась тенденция к снижению потребности в заместительной почечной терапии.

В метаанализе, выполненном Harrison и соавт., также продемонстрировано благоприятное влияние периоперационного введения левосимендана на функцию почек, что проявлялось значимым снижением потребности в диализе у таких пациентов ($p = 0,003$) [14]. Опубликован согласительный документ по эффектам левосимендана в отношении почек [45].

Влияние левосимендана на функцию печени

Нарушение функции печени вследствие низкого сердечного выброса после операций на сердце ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Alvarez и соавт.

выполнили рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнили влияние добутамина и левосимендана на печеночный кровоток у пациентов с низким сердечным выбросом после операций на сердце [46]. Всего 25 пациентов были рандомизированы в группу инфузии левосимендана 12 мкг/кг в течение 15 мин с последующей инфузией 0,2 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч либо в группу инфузии добутамина 7,5 мкг/(кг · мин) в течение 24 ч. По сравнению с добутамином левосимендан улучшал системную и печеночную гемодинамику (сердечный индекс, кровоток в воротной вене, индекс пульсации) через 24 и 48 ч. Авторы также отметили, что левосимендан оказывает сосудорасширяющее влияние на сосуды печени, улучшая печеночный кровоток как через печеночную артерию, так и систему воротной вены. В отличие от этого добутамин влиял только на кровоток в системе воротной вены.

Влияние левосимендана на функцию правых отделов сердца

Эффективное увеличение сократимости и снижение постнагрузки правого желудочка под действием левосимендана продемонстрировано при сердечной недостаточности, кардиогенном шоке вследствие острого инфаркта миокарда и септическом шоке [47]. Эффективность левосимендана также доказана у пациентов с предоперационной дисфункцией правого желудочка, которым выполнялась имплантация левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения [48]. Аналогичным образом Theiss и соавт. в небольшом ретроспективном исследовании продемонстрировали увеличение одногодичной выживаемости (по сравнению с данными реестра INTERMACS) у пациентов с дисфункцией правого желудочка, получавших левосимендан перед имплантацией левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения [49]. Наконец, Labriola и соавт. в пилотном исследовании назначали левосимендан пациентам с сердечной недостаточностью и низким сердечным выбросом после операций на сердце, что сопровождалось улучшением сердечного индекса и ДЗЛК. Кроме того, наблюдалось снижение среднего давления в легочной артерии и давления в правом предсердии на 13 ($p < 0,001$) и 25% ($p < 0,001$) соответственно [50].

Фармакоэкономические аспекты

Анализ затрат на лечение и фармакоэкономический анализ использования левосимендана при острой декомпенсированной сердечной недостаточности продемонстрировали экономическую эффективность

данного метода [51–53]. Однако нам не удалось найти в литературе систематические исследования экономики здравоохранения, посвященные использованию левосимендана в кардиохирургии. На основании анализа доступных данных можно предположить, что левосимендан положительно влияет на основные аспекты, которые могут увеличивать стоимость лечения в кардиохирургии: 1) в нескольких исследованиях левосимендана сообщалось о снижении длительности пребывания в ОИТ [29, 30]; 2) описано уменьшение потребности в ВАБК (как фактическое число пациентов, так и длительность) [28, 30, 33, 34, 54]; 3) у пациентов, получавших левосимендан, уменьшалась потребность в заместительной почечной терапии [14, 30, 33, 44]. При анализе сопутствующего использования других вазоактивных препаратов использование левосимендана сопровождалось увеличением потребности в вазопрессорах, что компенсировалось снижением потребности в инотропах. В целом ожидается, что использование левосимендана в кардиохирургии окажется экономически эффективным [55], несмотря на его более высокую стоимость по сравнению с добутамином.

Текущие исследования

В настоящее время использование левосимендана в периоперационном периоде изучается в ряде европейских исследований. В исследовании LICORN рассматривается эффективность предоперационного использования левосимендана у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, которым выполняется АКШ с заменой клапана либо без нее в условиях ИК (исследование № P110138, Франция). Первичной конечной точкой этого плацебо-контролируемого исследования служит комбинация показателей: использование инотропных средств спустя более 24 ч после окончания инфузии исследуемого препарата; потребность в послеоперационном использовании вспомогательных механических устройств (ВАБК или другие); невозможность прекратить поддержку кровообращения, которая использовалась перед операцией; потребность в заместительной почечной терапии. Вторичные конечные точки включают смертность через 28 и 180 дней, каждый из компонентов первичной конечной точки по отдельности, а также длительность пребывания в ОИТ и в стационаре. Левосимендан вводится в виде инфузии в дозе 0,1 мкг/(кг · мин) на протяжении 24 ч с момента индукции анестезии, без введения болюсной дозы. Популяция исследования будет включать 340 пациентов.

Целью недавно завершеного двойного слепого исследования Argyriadou и соавт. было подтверждение

преимуществ предоперационного введения левосимендана у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), которым выполнялось АКШ в плановом порядке (NCT01318460). Тридцать два пациента рандомизированы для инфузии левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин или плацебо на протяжении 24 ч перед операцией.

Предварительный анализ полученных данных указывает на значительное преимущество терапии левосименданом, которая приводила к значимому увеличению ФВ ЛЖ на 7-й день после операции, тогда как в группе плацебо значимые различия между пред- и послеоперационными значениями ФВ ЛЖ отсутствовали. Кроме того, в группе терапии левосименданом наблюдалось значимое улучшение сердечного индекса, перфузии тканей и ДЗЛК.

В Северной Америке в третьем квартале 2014 г. начато рандомизированное плацебо-контролируемое базовое исследование фазы III у пациентов группы высокого риска, которым выполнялось АКШ (ФВ ЛЖ $\leq 25\%$) и/или вмешательства на митральном клапане (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) (NCT02025621). Всего 760 пациентов в 50 кардиологических центрах Северной Америки будут получать инфузию левосимендана 0,2 мкг/(кг · мин) в течение 1 ч и затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 23 ч, или плацебо. Инфузия препарата будет начинаться перед операцией. Первичные конечные точки включают смерть, использование вспомогательных механических устройств (ВАБК, левожелудочковая система вспомогательного кровообращения), инфаркт миокарда и использование диализа. Вторичные конечные точки включают послеоперационную длительность пребывания в ОИТ или в кардиореанимационном отделении, а также частоту развития СНСВ. Конечной точкой безопасности служит смертность от всех причин спустя 90 дней.

Наконец, в настоящее время проводится набор участников в исследование левосимендана у кардиохирургических пациентов группы высокого риска (HSR-LEVO), цель которого – изучить влияние левосимендана и плацебо на заболеваемость и смертность у 1 000 пациентов с риском СНСВ (NCT00994825).

Заключение

Существующие на сегодняшний день данные указывают на то, что левосимендан является эффективным инотропным препаратом, способствующим улучшению гемодинамики на этапах операционного и послеоперационного периодов, снижению частоты осложнений и летальности в кардиохирургии, особенно у пациентов высокого риска. Несмотря на то что все опубликован-

ные метаанализы по использованию левосимендана в кардиохирургии [14, 56–59] демонстрируют благоприятные результаты, это дает убедительные основания для продолжения исследований в данном направлении. Ожидается, что проводимые в настоящее время многоцентровые рандомизированные клинические исследования в Европе и Северной Америке внесут значительный вклад и, возможно, дополнительно подтвердят существующие данные.

Список литературы

- Ahmed I., House C.M., Nelson W.B. Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB) // *J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 4. P. 24.
- Rudiger A., Businger F., Streit M., Schmid E.R., Maggiorini M., Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acute heart failure // *Swiss Med. Wkly.* 2009. Vol. 139. P. 110–116.
- Rao V., Ivanov J., Weisel R.D., Ikonomidis J.S., Christiakis G.T., David T.E. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996. Vol. 112. P. 38–51.
- Açil T., Türköz R., Açil M. et al. Value of prolonged QRS duration as a predictor of low cardiac output syndrome in patients with impaired left ventricular systolic function who undergo isolated coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 9. P. 1357–1362.
- Hobson C.E., Yavas S., Segal M.S. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 2444–2453.
- Ronco C., Haapio M., House A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 1527–1539.
- Nielsen D.V., Hansen M.K., Johnsen S.P., Hansen M., Hindsholm K., Jakobsen C.H.J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score matched analysis // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 120. P. 1098–1108.
- Papp Z., Édes I., Fruhwald S. et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 159. P. 82–87.
- Eriksson O., Pollesello P., Haikala H., Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004 Vol. 44. P. 316–321.
- Lepran I., Pollesello P., Vajda S., Varró A., Papp J.G. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia–reperfusion model // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 48. P. 148–152.
- duToit E.F., Genis A., Opie L.H., Pollesello P., Lochner A. A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea-pig heart // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 154. P. 41–50.
- Jamali I.N., Kersten J.R., Pagel P.S., Hettrick D.A., Warltier D.C. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium // *Anesth. Analg.* 1997. Vol. 85. P. 23–29.
- Levijoki J., Pollesello P., Kaheinen P., Haikala H. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 419. P. 243–248.
- Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R. Harrington R.A., Alexander J.H. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27. P. 1224–1232.
- Zingman L.V., Alekseev A.E., Hodgson-Zingman D.M., Terzic A. ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection // *J. Appl. Physiol.* 2007. 103. P. 1888–1893.
- McCully J.D., Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection // *Arch. Biochem. Biophys.* 2003. Vol. 420. P. 237–245.
- Papp J.G., Pollesello P., Varró A.F., Végh A.S. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion – induced arrhythmias in dogs // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 11. P. 129–135.
- Metzsch C., Liao Q., Steen S., Algotsson L. Levosimendan cardioprotection reduces the metabolic response during temporary regional coronary occlusion in an open chest pig model // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007. Vol. 51. P. 86–93.
- Kersten J.R., Montgomery M.W., Pagel P.S., Warltier D.C. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of KATP channels // *Anesth. Analg.* 2000. Vol. 90. P. 5–11.
- Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E., Stunnenberg, hibernation, and assessment of myocardial viability // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 103–114.
- Sonntag S., Sundberg S., Lehtonen L.A., Kleber F.X., The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 2177–2182.
- 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.* 2014. Vol. 128. P. 202–208.
- Husebye T., Eritsland J., Müller C. et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15. P. 565–572.
- Hein M., Roehl A.B., Baumert J.H., Scherer K., Steendijk P., Rossaint R. Anti-ischemic effects of inotropic agents in experimental right ventricular infarction // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009. Vol. 53. P. 941–948.
- Kivikko M., Antila S., Eha J., Lehtonen L., Pentikäinen P.J. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 40. P. 465–471.
- Lilleberg J., Laine M., Palkama T., Kivikko M., Pohjanjous O., Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. Vol. 9. P. 75–82.
- Eriksson H.I., 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. Vol. 87. P. 448–454.
- DeHert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., VanderLinden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function // *Anesth. Analg.* Vol. 2007. 104. P. 766–773.
- Tritapepe L., DeSantis C., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Br. J. Anaesth.* Vol. 2009. 102. P. 198–204.

30. Levin R., Degrange M., Del Mazo C., Tanus E., Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass // *Exp. Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 17. P. 125–130.
31. Leppikangas H., Järvelä K., Sisto T. et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery // *Br. J. Anaesth.* 2011. Vol. 106. P. 298–304.
32. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J. et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. P. 660–668.
33. Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R. et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.* 2008. Vol. 61. P. 471–479.
34. Lahtinen P., Pitkänen O., Pölonen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery – a prospective, randomised, placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* 2011. Vol. 39. P. 2263–2270.
35. Järvelä K., Maaranen P., Sisto T., Ruokonen E., Levosimendan in aortic valve surgery: cardiac performance and recovery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008. Vol. 22. P. 693–698.
36. Jörgensen K., Bech-Hanssen O., Houlitz E., Ricksten S.E. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 1075–1081.
37. Severi L., Lappa A., Landoni G. et al. Levosimendan versus intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac surgery patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. Vol. 25. P. 632–636.
38. Gandham R., Syamasundar A., Ravulapalli H. et al. A comparison of hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine in patients undergoing mitral valve repair/replacement for severe mitral stenosis // *Ann. Card. Anaesth.* 2013. Vol. 16. P. 11–15.
39. Barisin S., Husedzinovic I., Sonicki Z., Bradic N., Barisin A., Tonkovic D. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four times masked controlled study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. P. 703–708.
40. Husedzinović I., Barisin S., Bradić N., Barisin A., Sonicki Z., Milanović R. Levosimendan as a new strategy during off-pump coronary artery bypass grafting: double blind, randomised, placebo-controlled trial // *Croat. Med. J.* 2005. Vol. 46. P. 950–956.
41. Kodalli R.K., Sundar A.S., Vakamudi M. et al. Effect of levosimendan on hemodynamic changes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized controlled study // *Ann. Card. Anaesth.* 2013. Vol. 16. P. 94–99.
42. Shah B., Sharma P., Brahmabhatt A. et al. Study of levosimendan during off-pump coronary artery bypass grafting in patients with LV dysfunction: a double-blind randomized study // *Indian J. Pharmacol.* 2014. Vol. 46. P. 29–34.
43. Bragadottir G., Redfors B., Ricksten S.E. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study // *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 2328–2335.
44. Baysal A., Yanartas M., Dogukan M., Gundogus N., Kocak T., Koksals C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2014. Vol. 28. P. 586–594.
45. Yilmaz M.B., Grossini E., Silva Cardoso J.C. et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013. Vol. 27. P. 581–590.
46. Alvarez J., Baluja A., Selas S. et al. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomized controlled study // *Anaesth. Intensive Care.* 2013. Vol. 41. P. 719–727.
47. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M. et al. Levosimendan: current data, clinical use, and future development // *Heart Lung Vessel.* 2013. Vol. 5. P. 227–245.
48. Sponga S., Ivanitskaia E., Potapov E., Krabatsch T., Hetzer R., Lehmkuhl H. Preoperative treatment with levosimendan in candidates for mechanical circulatory support // *ASAIO J.* 2012. Vol. 58. P. 6–11.
49. Theiss H.D., Grabmaier U., Kreissl N. et al. Preconditioning with levosimendan before implantation of left ventricular assist devices // *Artif. Organs.* 2014. Vol. 38. P. 231–234.
50. Labriola C., Siro-Brigiani M., Carrata F., Santangelo E., Amantea B., Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 42. P. 204–211.
51. de Lissovoy G., Fraeman K., Teerlink J.R., Mullahy J., Salon J., Sterz R., Durtschi A., Padley R.J. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study // *Eur. J. Health Econ.* 2010. Vol. 11(2). P. 185–193.
52. Cleland J.G., Takala A., Apajasalo M., Zethraeus N., Kobelt G., Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2003. Vol. 5 (1). P. 101–108.
53. Lucioni C., D'Ambrosi A., Mazzi S., Pollesello P., Apajasalo M., Fedele F. Economic evaluation of levosimendan versus dobutamine for the treatment of acute heart failure in Italy // *Adv. Ther.* 2012. Vol. 29 (12). P. 1037–1050.
54. Akgul A., Mavioglu L., Katircioglu S.F., Pac M., Cobanoglu A. Levosimendan for weaning from cardiopulmonary bypass after coronary artery bypass grafting // *Heart Lung Circ.* 2006. Vol. 15. P. 320–324.
55. Eris C., Yavuz S., Toktas F. et al. Preoperative usages of levosimendan in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG, LVEF<30%) // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 7. P. 219–229.
56. Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Mizzi A. et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009. Vol. 23. P. 474–478.
57. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010. Vol. 24. P. 51–57.
58. Maharaj R., Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* 2011. Vol. 15. P. R140.
59. Niu Z.Z., Wu S.M., Sun W.Y., Hou W.M., Chi Y.F. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 63. P. 107–112.

Сведения об авторах

Ломиворотов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, руководитель центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Еременко Александр Анатольевич – д-р мед. наук, проф., заведующий отделением кардиореанимации и интенсивной терапии, заслуженный врач РФ, ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия).

Бобошко Владимир Александрович – канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Абубакиров Марат Николаевич – клинический ординатор по специальности анестезиология – реаниматология, ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия).

Perioperative use of levosimendan in cardiac surgery

Lomivorotov V.V.¹, Yeremenko A.A.², Boboshko V.A.^{1*}, Abubakirov M.N.¹

¹ Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, 15 Rechkunovskaya Str., 630055, Novosibirsk, Russian Federation; ² Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Centre of Surgery, 2 Abrikosovskiy Per., 119991, GSP-1, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author. Email: aboboshko@gmail.com, Tel: +7 (913) 714-22-16

It is known that low cardiac output in patients undergoing cardiac surgery is associated with organ dysfunction and mortality in the postoperative period. Catecholamines have been the standard therapy for many years, although they carry substantial risks for adverse cardiac and systemic effects, and have been reported to be associated with increased mortality. On the other hand, the calcium sensitizer and potassium channel opener levosimendan has been shown to improve the cardiac function with no imbalance in oxygen consumption, and to have protective effects in other organs. Several clinical trials have found beneficial effects of cardiogenic and non-cardiogenic perioperative use of levosimendan. The aim of this article was to describe the mechanism of levosimendan action, as well as to overview the current data regarding its clinical application.

Key words: cardiac surgery; CABG; valve surgery; low cardiac output syndrome; levosimendan.

Received 22 April 2015. Accepted 18 June 2015. Circulation Pathology and Cardiac Surgery 2015; 19 (2): 113–123