

## Плейотропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы

© В.В. Ломиворотов, В.А. Бобошко

ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Поступила в редакцию 3 апреля 2017 г. Принята к печати 30 мая 2016 г.

Для корреспонденции: Владимир Александрович Бобошко, v\_boboshko@meshalkin.ru;  <http://orcid.org/0000-0001-5420-2263>

Левосимендан — негликозидное кардиотоническое лекарственное средство, обладающее вазодилатирующими свойствами. К основным механизмам действия препарата относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, показанием к использованию левосимендана является лечение острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности. С момента первого применения препарата (более 15 лет назад) обнаружены дополнительные плейотропные эффекты, которые не только влияют на состояние миокарда (при ишемии и ремоделировании), но и потенцируют органопротективные процессы за пределами сердечно-сосудистой системы. В ходе экспериментальных и клинических исследований выявлены механизмы, положительно влияющие на функцию легких, почек, печени, органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а также на процессы воспаления и сепсиса. В обзоре обобщены существующие исследования и доказательства плейотропных эффектов левосимендана, а также показаны потенциальные новые области его клинического применения.

**Ключевые слова** левосимендан; плейотропные эффекты; кардиотонические препараты; сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; кардиогенный шок; кардиопротекция; органопротекция

**Как цитировать:** Ломиворотов В.В., Бобошко В.А. Плейотропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(2):14-28. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28>

### Введение

Левосимендан — препарат с положительным инотропным эффектом, обладающий вазодилатирующим эффектом, его также называют инодилататором [1]. Действие левосимендана, с одной стороны, заключается в увеличении чувствительности тропонина С к кальцию в кардиомиоцитах, что обеспечивает инотропный эффект, а с другой стороны, в открытии калиевых аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствительных каналов кардиомиоцитов, что вызывает вазодилатацию (рисунок). В высоких дозах препарат также действует как ингибитор фосфодиэстеразы III [1]. Кроме того, он активирует АТФ-чувствительные калиевые каналы в митохондриях — эффект, который, по-видимому, имеет ключевое значение в защите кардиомиоцитов (и теоретически других типов клеток) от ишемии и реперфузионного повреждения и, возможно, других воздействий.

### Основные механизмы действия левосимендана

В настоящее время левосимендан показан к применению в качестве инотропного препарата у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) и низким сердечным выбросом (СВ). С другой стороны, в доклинических и клинических исследованиях накоплено большое количество данных, свидетельствующих о возможных благоприятных эффектах левосимендана в отношении других органов за пределами сердечно-сосудистой системы. Наряду с ожидаемым положительным влиянием на периферические органы за счет улучшения функции сердца и системной перфузии, подобные благоприятные эффекты, по-видимому, обусловлены дополнительным или плейотропным действием препарата, наряду с инотропным. В результате кроме острой СН благоприятные эффекты при использовании препарата были обнаружены





и при других поражениях сердца и ряде экстракардиальных заболеваний.

Цель обзора: обобщить данные о плейотропных эффектах левосимендана и его возможном применении в потенциально новых областях, помимо рекомендованных показаний.

### Плейотропные эффекты препарата на сердечно-сосудистую систему

#### Расслабление и диастолическая функция

Левосимендан осуществляет кальций-зависимое связывание с сердечным тропонином С, который обладает более высоким сродством при высоких концентрациях кальция и с более низкой аффинностью при низкой концентрации кальция [2]. Таким образом, постепенное снижение концентрации внутриклеточного кальция во время диастолы ослабляет кальций-сенситизирующий эффект препарата, предотвращая тем самым предполагаемое неблагоприятное влияние на расслабление миокарда.

В экспериментальных моделях на животных левосимендан улучшал диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) за счет увеличения скорости (и, следовательно, уменьшения времени) релаксации, а также улучшения диастолического заполнения камер сердца. Помимо инотропного, левосимендан оказывал положительное лузитропное действие на ткани миокарда, полученные от пациентов с СН, поскольку уменьшал время релаксации [3]. P.S. Pagel и соавт. показали, что левосимендан не оказывал отрицательного влияния на расслабление миокарда у здоровых собак, тогда как у собак с СН препарат улучшал диастолическую функцию [4]. В другом исследовании у собак с экспериментальной СН левосимендан снижал константу времени изоволюмического расслабления (Тау — экспоненциальное снижение давления в ЛЖ во время изоволюмического расслабления) и увеличивал пиковую скорость трансмитрального кровотока (dV/dt). Эти эффекты сохранялись также при физической нагрузке, во время которой препарат предотвращал увеличение среднего давления в левом предсердии и конечного диастоли-

ческого давления [5]. Помимо механизма кальций-зависимого связывания с тропонином С, положительный лизитропный эффект левосимендана также может быть связан с циклическим аденозинмонофосфатом или активацией АТФ-чувствительных калиевых каналов [6].

В клинических условиях инотропный и лизитропный эффекты (увеличение показателя  $dP/dt$  и снижение  $\tau$ ) были показаны при внутрикоронарной инфузии левосимендана больным с дилатационной кардиомиопатией, которые оценивались с помощью катетера с микроманометром, введенного в левый желудочек [7]. В небольшом рандомизированном исследовании с участием больных с тяжелой СН левосимендан улучшал трансмитральный кровоток и диастолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана с сопутствующим снижением активации нейрогормонального профиля и уровней провоспалительных цитокинов [8]. Показано, что левосимендан также оказывал положительное влияние на диастолическую функцию у пациентов при выполнении кардиохирургических вмешательств [9] и в ситуациях с постишемическим оглушением миокарда [10]. Однако изолированное воздействие препарата на диастолическую функцию порой сложно интерпретировать, поскольку улучшение данного параметра может быть обусловлено снижением пост- и преднагрузки на ЛЖ вследствие вазодилатирующего эффекта левосимендана; также на показатели диастолической функции ЛЖ могут дополнительно влиять изменение давления в ЛП и положительный хронотропный эффект препарата.

#### **Желудочково-артериальное взаимодействие**

Желудочково-артериальное взаимодействие характеризует взаимосвязь сократимости миокарда и артериальной постнагрузки и, следовательно, представляет собой показатель эффективности работы сердечно-сосудистой системы. Желудочково-артериальное сопряжение определяется по соотношению конечной систолической эластичности ( $E_{es}$  — угол наклона кривой зависимости конечного систолического давления — объема) к эффективной артериальной эластичности ( $E_a$  — отношение конечного систолического артериального давления к ударному объему). В экспериментах у собак левосимендан увеличивал значение отношения  $E_{es}/E_a$  ЛЖ, что сопровождалось улучшением желудочково-артериального сопряжения за счет увеличения сократимости ЛЖ и снижения постнагрузки ЛЖ [11]. Аналогичный эффект также наблюдался в малом круге

кровообращения. В экспериментальной модели острой дисфункции правого желудочка (ПЖ) у свиней, индуцированной повторными эпизодами ишемии/реперфузии ПЖ при одновременной транзиторной констрикции легочной артерии, левосимендан восстанавливал артериальное сопряжение ПЖ до нормального уровня за счет увеличения сократимости и уменьшения постнагрузки ПЖ [12]. В клинических условиях у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ, которым выполняется аортокоронарное шунтирование, назначение левосимендана после индукции анестезии и до начала операции увеличивало сократимость ЛЖ и снижало постнагрузку на ЛЖ, улучшая таким образом желудочково-артериальное сопряжение [13].

#### **Ремоделирование**

В различных экспериментальных моделях на животных показано, что левосимендан ослабляет процессы ремоделирования миокарда. В экспериментальной модели гипертрофии миокарда, индуцированной артериальной гипертензией, у крыс, получавших диету с высоким содержанием соли, пероральный прием активного метаболита препарата (OR-1896) в течение 7 нед. предотвращал развитие гипертрофии, не оказывая влияния на артериальное давление [14]. Кроме того, препарат улучшал функцию сердца, уменьшал степень нарастания уровней натрийуретических пептидов и снижал смертность экспериментальных животных. Вышеупомянутые положительные эффекты были сопряжены со снижением выраженности апоптоза кардиомиоцитов, меньшим количеством нарушений функции со стороны белков, регулирующих транспорт кальция в кардиомиоцитах, — снижением экспрессии SERCA<sub>2</sub> (саркоплазматический ретикулум  $Ca^{2+}$  + АТФ — основной регулятор  $Ca^{2+}$ -гомеостаза, сократимости сердечной, скелетных мышц), уменьшением соотношения SERCA2a/Na-Ca-обмен, — а также с уменьшением признаков физиологического старения миокарда, определяемого по экспрессии в ткани сердца матричной рибонуклеиновой кислоты (p16). В другом эксперименте постинфарктного ремоделирования сердца у крыс с диабетом пероральный прием левосимендана в течение 12 нед. после инфаркта миокарда приводил к снижению скорости процессов ремоделирования миокарда [15]. Наряду с этим препарат улучшал функцию сердца, уменьшал выраженность СН, подавлял апоптоз кардиомиоцитов, снижал уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), моноцитарного хемотаксического протеина-1 и фактора роста соеди-

нительной ткани в миокарде, замедлял физиологическое старение миокарда и предотвращал нарушение экспрессии миокардиальных белков, регулирующих транспорт кальция. Кроме того, он модулировал (усиливал или ослаблял) экспрессию ряда генов, в том числе регулирующих функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и метаболизм липидов.

Предотвращение процессов ремоделирования сердца отчасти может объясняться улучшением метаболизма внеклеточного матрикса на фоне терапии левосименданом. Так, в условиях *in vitro* левосимендан предотвращал индуцированную ИЛ-10 миграцию сердечных фибробластов у взрослых крыс (ключевой механизм ремоделирования сердца) путем ингибирования секреции матриксной металлопротеиназы-9 [16]. Кроме того, в клинических условиях левосимендан снижал уровни металлопротеиназы-2 в крови у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью [17].

#### **Применение у пациентов с сердечной недостаточностью**

У пациентов с выраженной СН, как правило, значительно снижена толерантность к физической нагрузке, в сочетании с характерными симптомами, зачастую толерантными к медикаментозной терапии, что приводит к прогрессивному ухудшению функции многих органов и становится причиной частых госпитализаций [18]. В связи с наличием выраженных клинических симптомов эти пациенты часто зависимы от постоянной инотропной поддержки. В такой ситуации перспективной альтернативой являются повторные инфузии левосимендана, при которых проявляются преимущества длительного действия метаболита OR-1896. В нескольких клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты применения такого подхода в отношении функционального статуса, гемодинамики, нейрогормональных маркеров и маркеров воспаления, качества жизни и клинических исходов [19, 20]. В опубликованном метаанализе 7 рандомизированных исследований, включавшем 438 больных, обнаружено статистически значимое снижение смертности в среднем через 8 мес. наблюдения (отношение шансов [ОШ] по сравнению с плацебо 0,54 [0,32–0,91],  $p = 0,02$ ) [21]. Однако в другом многоцентровом рандомизированном исследовании LevoPer не удалось достигнуть первичной конечной точки — улучшения функциональных возможностей и качества жизни, оцениваемых по тесту 6-минутной ходьбы и Канзасскому опроснику для боль-

ных кардиомиопатией, несмотря на то что регистрировалось снижение летальности, эпизодов острой сердечной недостаточности (ОСН) и потребности в трансплантации сердца [22]. Доступные результаты периодического применения левосимендана при тяжелой СН подробно проанализированы в согласованном экспертном заключении [23].

#### **Ишемия-реперфузия, «оглушение» и коронарное кровообращение**

В настоящий момент накоплены данные, что левосимендан может защищать миокард от ишемии и реперфузионного повреждения. Препарат обладает свойствами, «подготавливающими» миокард к ишемии путем активации АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях, которые играют ключевую роль в защите миокарда [24]. Исследования на животных показали, что использование левосимендана до эпизода ишемии или во время реперфузии позволяло ограничивать размер инфаркта за счет эффекта пре- и посткондиционирования [25]. Помимо ограничения размера инфаркта, препарат также оказывал благоприятный эффект в отношении частоты возникновения аритмий, восстановления функции и метаболизма миокарда во время реперфузии [26]. Фармакологическое прекондиционирование, вызываемое левосименданом, обусловлено активацией митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов в сочетании с модуляцией синтеза NO и активацией пути передачи сигнала с участием фосфатидилинозитол-3-киназы [27]. Прекондиционирующие эффекты препарата могут использоваться в период реперфузии при остром коронарном синдроме и плановых кардиохирургических вмешательствах [28]. Так, в небольшом рандомизированном исследовании у пациентов, которым проводилось плановое аортокоронарное шунтирование, предварительное введение левосимендана способствовало уменьшению выраженности нарастания уровней тропонина в послеоперационном периоде [29].

Показано, что левосимендан также улучшает систолическую и диастолическую функцию «оглушенного» миокарда при остром коронарном синдроме. Так, у пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась ангиопластика, препарат вызывал смещение петли зависимости «давление – объем» вверх и влево, указывая на улучшение сократимости [30]. Кроме того, в рандомизированном исследовании левосимендан также улучшал эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ после первичной ангиопластики у больных с передним инфарктом миокарда [31].

Наряду с ишемическим кондиционированием и анти-станнинговым эффектом левосимендан также увеличивал коронарный кровоток в эксперименте на животных за счет увеличения высвобождения NO [32]. В дальнейшем *in vitro* было показано, что препарат ослабляет индуцированный норэпинефрином или 5-гидрокситриптамином спазм сосудов в изолированных графтах внутренней грудной и лучевой артерий, одновременно оказывая антиагрегантное действие на тромбоциты [33]; эффект, который непосредственно может использоваться при операциях аортокоронарного шунтирования.

### **Инфаркт миокарда и кардиогенный шок**

У пациентов с острым коронарным синдромом и гемодинамической нестабильностью инотропные препараты в сочетании с вазопрессорами или без таковых используются в качестве терапии первой линии [34]. В отличие от других инотропных препаратов, используемых в лечении СН, левосимендан не повышает внутриклеточную концентрацию кальция, что в результате приводит к снижению расхода АТФ и энергии кардиомиоцитами [1]. Одним из первых крупных исследований в данной области является исследование RUSLAN (Randomised stUdy on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial iNfarct) [35]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (504 пациента, 21 медицинский центр) участники разделены на 5 групп: плацебо или один из четырех режимов дозирования левосимендана. Исходя из полученных данных было установлено, что инфузия левосимендана (0,1–0,2 мкг/кг/мин) в течение 6 ч не увеличивала риск развития клинически значимой гипотонии или ишемии. Использование левосимендана приводило к снижению частоты случаев прогрессирования СН, а также оказывало положительное влияние на показатели кратко- и долгосрочной выживаемости. Таким образом авторы отнесли препарат к перспективной терапевтической стратегии для лечения левожелудочковой недостаточности вследствие острого инфаркта миокарда. Авторы другого исследования включили пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, имеющих клинические признаки СН, в том числе кардиогенный шок, в течение 48 ч после первичной ангиопластики [36]. Исследуемая группа пациентов получала инфузию левосимендана в дозе 0,2 мкг/кг/мин в течение 60 мин с последующим введением в дозе 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч. По данным эхокардиографии, показано, что левосимендан улучшал сократимость миокарда, подвергшегося ишемии, по срав-

нению с группой плацебо,  $p = 0,031$ . В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [37] у пациентов с острым инфарктом миокарда с тяжелой СН (III–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, NYHA) и фракцией выброса левого желудочка менее 40% после первичной ангиопластики инфузия левосимендана достоверно улучшала эхокардиографические параметры сократимости в виде снижения количества оглушенных сегментов и уменьшения размеров инфаркта. Преимущества лечения левосименданом были также доказаны при сравнении эффективности и безопасности с другими кардиотоническими препаратами. В самом крупном (1 327 пациентов) на сегодняшний день исследовании SURVIVE [38] показано достоверное снижение 30-дневной летальности у пациентов с ОСН при использовании левосимендана по сравнению с добутамином. Лечение левосименданом также вызывало увеличение СВ и достоверное снижение времени изоволюмического расслабления по сравнению с добутамином [39]. Безопасность применения препарата у данной категории пациентов в настоящее время не вызывает сомнений и убедительно продемонстрирована в двух независимых метаанализах: G. Landoni [40] и G. Koster [41], суммарно включающих 93 клинических исследования.

Тем не менее не все исследования, посвященные использованию левосимендана в терапии ОСН и кардиогенного шока, обладают адекватной мощностью для получения достоверных выводов о влиянии лечения на выживаемость. Однако существующие данные об эффективности препарата позволяют клиницистам расширить спектр используемых средств для лечения ОСН, кардиогенного шока вследствие острого коронарного синдрома.

Исходя из литературных данных и непосредственного клинического опыта, в 2016 г. группа из 34 экспертов в области кардиологии, интенсивной терапии, фармакологии из 20 европейских стран опубликовала согласительный документ о роли левосимендана в лечении ОСН у пациентов с инфарктом миокарда [42]. Специалисты сформировали основные рекомендации: 1) левосимендан обладает потенциальными преимуществами при лечении острого коронарного синдрома, осложненного ОСН и кардиогенным шоком, благодаря целому спектру положительных эффектов: инотропному, антиишемическому, противовоспалительному улучшению желудочково-артериального взаимодействия, перфузии тканей; 2) улучшает функцию сердца, гемодинамику и функцию органов при ОСН и коронарном шунтировании, снижает число повторных госпитализаций; 3) обладает меньшим количеством побочных эффектов, по сравнению с классическими инотропными

препаратами; 4) назначение препарата зависит от наличия СН, уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также выраженности ишемической болезни сердца; 5) может быть использован в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами; 6) инфузия левосимендана требует постоянного мониторинга из-за риска развития гипотонии.

### **Периоперационная профилактика**

Вышеупомянутые кардиопротективные эффекты левосимендана в отношении ишемии и реперфузионного повреждения, а также его вазодилатирующее действие на ряд сосудистых сетей (коронарный, легочный кровоток, внутренние органы) могут сделать препарат эффективным для периоперационной защиты пациентов, которым планируется выполнение кардиохирургических и некардиохирургических вмешательств. Так, в нескольких исследованиях получены положительные результаты о благоприятном влиянии использования препарата в периоперационном периоде у пациентов при различных видах операций на сердце, в том числе аортокоронарном шунтировании, протезировании аортального клапана или коррекции врожденных пороков, особенно на фоне сниженной функции сердца [9, 43]. Доступные данные о периоперационном применении левосимендана в кардиохирургии недавно были обобщены Европейской группой экспертов [44]. Также была подчеркнута потенциальная роль левосимендана в оптимизации функции сердца у больных СН при выполнении объемных некардиохирургических вмешательств [45]. В литературе также описан опыт использования левосимендана при операциях прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения с целью превентивной гемодинамической поддержки у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ [46]. В ближайшее время будут опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, посвященного использованию левосимендана у кардиохирургических пациентов с синдромом низкого СВ после операций на сердце (СНЕЕТАН, NCT00994825). Планируется, что данное исследование позволит модифицировать тактику ведения больных, которым выполняется операция на сердце.

### **Левосимендан и периферические органы**

#### **Почки**

В доклинических исследованиях *in vivo* показано, что у свиней и кроликов левосимендан защищал почки от ише-

мии и реперфузионного повреждения, индуцированного пережатием почечной артерии, предотвращая развитие оксидативного стресса и апоптоза. Обнаружено, что эти положительные эффекты зависели от открытия митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов и активации NO-синтазы [47]. Антиоксидантное действие левосимендана на почки также было продемонстрировано у самцов крыс линии Wistar-albino [48]. Более того, показано, что препарат защищал мышей от экспериментального нарушения функции почек, вызванного эндотоксемией [48]; препарат предотвращал развитие острой почечной недостаточности, индуцированной липополисахаридом. Кроме того, левосимендан блокировал опосредуемое ангиотензином II сокращение мезангиальных клеток в условиях эндотоксемии, что в свою очередь теоретически может увеличивать площадь фильтрационной поверхности в клубочках и, следовательно, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [49].

В клинических исследованиях левосимендан способствовал сохранению функции почек после операций на сердце, а также при острой СН. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 30 пациентов с сохранной функцией почек после неосложненных операций на сердце в условиях искусственного кровообращения левосимендан увеличивал сердечный индекс, почечный кровоток, СКФ, параллельно снижая сопротивление почечных сосудов, не влияя на потребление или выделение почками кислорода по сравнению с плацебо [50]. Таким образом, почечные эффекты левосимендана могут объясняться увеличением СВ в сочетании с расширением приносящей артериолы. Напротив, допамин вызывает расширение как приносящей, так и выносящей артериол клубочка, таким образом существенно увеличивая почечный кровоток и не оказывая значимого влияния на СКФ. В крупном рандомизированном исследовании с участием 128 пациентов с дисфункцией ЛЖ, которым выполнялась коррекция порока митрального клапана, левосимендан, назначенный после снятия зажима с аорты в сочетании со стандартной инотропной терапией, предотвращал ухудшение функции почек в течение первых дней после операции по сравнению с плацебо [51]. В другом небольшом рандомизированном исследовании у пациентов с ОСН и умеренным нарушением функции почек левосимендан улучшал центральную гемодинамику (сердечный индекс, давление заклинивания легочных капилляров) и увеличивал почечный кровоток, СКФ, объем выделенной мочи по сравнению с плацебо [52]. Нефропротективные эффекты левосимендана подтвер-

дились в трех метаанализах (два включали кардиохирургических больных, одно — смешанную популяцию). Левосимендан снижал риск острого повреждения почек и риск диализа, а в одном метаанализе показано снижение показателей летальности [53–55].

В рандомизированном исследовании с участием 88 больных с острой СН левосимендан оказался эффективнее добутамина в отношении улучшения СКФ в период до 72 ч [56]. В обсервационном исследовании (96 пациентов с ОСН и сниженной СКФ) левосимендан снижал частоту нарушения функции почек в стационаре и уровни цистатина С [57]. Ожидается, что три продолжающихся в настоящее время рандомизированных исследования применения левосимендана при тяжелой СН с нарушением функции почек (ELDORADO, NCT02133105) в кардиохирургии взрослых пациентов (LEVOAKI, NCT02531724) и детей (MiLe-1, NCT02232399) прольют свет на нефропротективные эффекты препарата.

### **Печень**

Левосимендан оказывает защитное действие при ишемии и реперфузионном повреждении печени, что продемонстрировано как *in vitro* в изолированных гепатоцитах крыс, так и *in vivo*. Препарат защищал гепатоциты от оксидативного повреждения и апоптоза после ишемии-реперфузии за счет механизмов, зависимых от модулирования высвобождения NO под действием эндотелиальной NO-синтазы и индуцибельной синтазы оксида азота, активации митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов и активации циклооксигеназы (ЦОГ)-1 [58]. Такие эффекты могут иметь большое значение для хирургии печени, в частности при трансплантации данного органа.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что левосимендан может действовать как препарат, вызывающий селективное расширение сосудов печени, поскольку способен улучшать перфузию печени как через печеночную артерию, так и портальную вену. Левосимендан увеличивал кровоток и снижал сопротивление сосудов печени, что продемонстрировано с помощью метода радиоактивных микросфер в эксперименте на собаках [59]. Препарат также улучшал микроциркуляцию в печени и портальный кровоток, оцениваемый с помощью лазерной доплеровской и ультразвуковой флоуметрии в модели ишемии печени у крыс [58]. Аналогичное влияние на портальный кровоток обнаружено при экспериментальном сепсисе у крыс, у которых сосудистый ответ на левосимендан не сопровождался изменениями системно-

го артериального давления [60]. Точно так же у больных с низким СВ после операции на сердце левосимендан увеличивал кровоток в портальной вене и снижал сопротивление печеночной артерии [61]. Наконец, у больных с септических шоком левосимендан увеличивал перфузию печени, о чем свидетельствовали результаты неинвазивного клиренс-теста с индоцианином зеленым.

### **Сосуды кишечника и внутренних органов**

Наряду с положительным влиянием на кровоток в печени, левосимендан улучшал кровоток, оксигенацию слизистой желудка и снижал сопротивление сосудов тонкой кишки у собак [62]. Препарат также увеличивал кровоток в сосудах кишечника и оксигенацию слизистой кишечника в модели экспериментального сепсиса у свиней и овец [60], хотя последний эффект был подвергнут сомнению в другом исследовании у свиней с эндотоксемическим шоком, в котором левосимендан не вызывал вышеперечисленных эффектов [63].

В клинических условиях у пациентов, перенесших операции на брюшном отделе аорты, левосимендан улучшал оксигенацию слизистой желудка (оцениваемую по градиенту парциального давления углекислого газа в артериальной крови и слизистой желудка), но не увеличивал общий кровоток во внутренних органах (по данным клиренс-теста с индоцианином зеленым) [64].

### **Легкие и дыхательные мышцы**

В дальнейшем было показано, что левосимендан оказывает влияние на легкие и функцию дыхания. В исследованиях на животных препарат защищал легкие крыс от прямой ишемии и реперфузионного повреждения, моделируемого односторонней окклюзией корня легкого, а также от острого повреждения легких при сепсисе, ишемии миокарда или ишемии конечностей [65]. Помимо хорошо известных эффектов: противоишемического, антиапоптотического и противовоспалительного, которые, по-видимому, реализуются в легких, препарат также вызывает релаксацию сосудов малого круга кровообращения за счет активации АТФ-чувствительных калиевых каналов и активации путей, регулируемых циклическими аденозинмонофосфатом и гуанозинмонофосфатом [66]. Поскольку это влияет и на легочные артерии, и на легочные вены, левосимендан, как можно предположить, приводит к снижению как постнагрузки на ПЖ, так и гидростатического давления в легких. В результате в пилотном рандомизированном клиническом исследовании левосимендан улучшал функцию ПЖ за счет вазодилатации со-

судов легких у больных сепсисом с острым респираторным дистресс-синдромом [67].

Слабость дыхательных мышц может развиваться при ряде состояний, в том числе СН, хронической обструктивной болезни легких и у больных в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Среди других факторов важную роль в дисфункции дыхательных мышц при этих состояниях играет снижение чувствительности сократительных белков к кальцию [68]. Показано, что *in vitro* левосимендан усиливает сократимость изолированных волокон диафрагмальных мышц, полученных от здоровых лиц и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, а также от крыс с СН, за счет увеличения чувствительности к кальцию, действуя преимущественно на медленные волокна и в меньшей степени на быстрые волокна [69]. *In vivo* препарат ослаблял оксидативное повреждение диафрагмальной ткани у мышей с септическим шоком, находящихся на ИВЛ [70]. В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании левосимендан улучшал сократительную способность диафрагмы у здоровых субъектов и препятствовал развитию усталости после инспираторной дыхательной нагрузки [71].

#### Отлучение

С учетом потенциального положительного влияния на респираторную функцию левосимендан теоретически может облегчать отлучение от аппарата ИВЛ. Кроме того, он, по-видимому, улучшает оксигенацию слизистых оболочек внутренних органов, которая снижается при ИВЛ [72], хотя влияние препарата на респираторную функцию у пациентов с трудностями отлучения от аппарата ИВЛ в настоящее время изучается (NCT01721434). В свою очередь, высказано предположение, что левосимендан может использоваться для отлучения от механической поддержки кровообращения или терапии другими инотропными препаратами или вазоконстрикторами [73], поскольку доказана его эффективность при отключении от аппарата искусственного кровообращения у пациентов с нарушением функции ЛЖ после аортокоронарного шунтирования [74].

#### Центральная нервная система

Известно, что левосимендан проникает через гематоэнцефалический барьер и может оказывать положительное влияние на центральную нервную систему, способствуя расширению артерий и нейропротекции. Так, существуют крайне ограниченные экспериментальные и

клинические доказательства, свидетельствующие о потенциальном нейропротективном действии препарата при ишемии головного и спинного мозга и реперфузионном повреждении, а также при повреждении головного мозга вследствие субарахноидального кровоизлияния.

*In vitro* в изолированных срезах гиппокампа у мышей продемонстрировано, что левосимендан защищал головной мозг от механической травмы [75]. В исследованиях ишемии и реперфузии центральной нервной системы у животных *in vivo* левосимендан увеличивал кровоток, ограничивая размер инфаркта и отека головного мозга, и снижал локальную экспрессию фактора некроза опухоли и молекулы межклеточной адгезии-1 у самцов крыс линии Wistar, с экспериментальной окклюзией средней мозговой артерии в течение 60 мин, не влияя на неврологические исходы и смертность [76]. Кроме того, препарат препятствовал развитию неврологических, гистопатологических и биохимических изменений в спинном мозге у кроликов с пережатием брюшного отдела аорты в течение 30 мин [77]. Однако в другом исследовании *in vivo* препарат не влиял на перфузию мозга или отек, а также локальную экспрессию провоспалительных цитокинов у самцов крыс линии Wistar, подвергнутых ишемии (путем 15-минутного пережатия сонной артерии) в сочетании с гипоксией (вдыхание смеси, содержащей 6% кислорода) [78].

В исследованиях у человека, по данным спектроскопии, в ближнем инфракрасном спектре у 16 новорожденных с синдромом низкого СВ, обусловленным врожденными пороками сердца, находящихся в критическом состоянии, 48-часовая инфузия левосимендана увеличивала церебральную внутрисосудистую оксигенацию без одновременного изменения объема церебрального кровотока [79]. Улучшение оксигенации мозга при отсутствии изменения объема церебрального кровотока может объясняться скорее снижением времени транзита крови за счет улучшения общей циркуляции, чем дилатацией церебральных сосудов как таковой. Тем не менее в другом небольшом исследовании, по данным транскраниальной доплеровской оценки скорости кровотока по средней мозговой артерии, пероральная терапия левосименданом с 5-кратным повышением дозы через каждые 18 дней приводила к увеличению церебрального кровотока у 16 больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой [80].

Субарахноидальное кровоизлияние может сопровождаться неблагоприятными неврологическими эффектами за счет симпатической гиперстимуляции, оксидативного стресса, активации воспаления и «оглушения» миокарда,

которые в свою очередь могут привести к снижению перфузии головного мозга, спазму церебральных сосудов, нарушению функции гематоэнцефалического барьера, отеку и в конечном счете повреждению головного мозга [81]. Левосимендан способен защитить головной мозг от этих эффектов благодаря вазодилатирующему, противовоспалительному и улучшающему деятельность сердца влиянию. Так, терапия левосименданом предотвращала спазм церебральных сосудов в экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния у кроликов [82], а в описании клинического случая больного с субарахноидальным кровоизлиянием сопровождалась документально подтвержденным улучшением неврологических исходов [83].

### **Эффекты левосимендана при прочих состояниях**

#### **Эндотелиальная функция**

В исследованиях у животных левосимендан индуцировал увеличение коронарного кровотока у свиней за счет повышения продукции NO [32]. Этот эффект был опосредован увеличением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы за счет активации киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, протеинкиназы B и митоген-активируемой протеинкиназы p38. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании с участием больных СН терапия левосименданом улучшала эндотелиальную функцию по сравнению с плацебо *in vivo*, что подтверждалось увеличением эндотелий-зависимой поток-опосредованной дилатации плечевой артерии. Этот эффект был ассоциирован со снижением уровней растворимых форм молекулы межклеточной адгезии-1 и молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1 в плазме крови [84].

#### **Воспаление**

Показано, что левосимендан в условиях *in vitro* оказывает противовоспалительные эффекты. Так, препарат уменьшал индуцируемую ИЛ-10 экспрессию провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и ИЛ-8 в изолированных кардиомиоцитах человека, а также экспрессию молекул адгезии E-селектина, молекулы межклеточной адгезии-1 и адгезию полиморфноядерных нейтрофилов в изолированных эндотелиальных клетках человека [85]. Эти эффекты отчасти опосредованы активацией митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов. Кроме того, препарат ингибировал продукцию реактивных форм кислорода в изолированных полиморфноядерных нейтрофилах человека [86].

Клинические исследования показали, что левосимендан оказывает противовоспалительное действие у пациентов с СН. В ряде небольших рандомизированных исследований у больных с острой декомпенсированной СН левосимендан снижал концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, количество рецепторов к фактору некроза опухоли и растворимой формы Fas-антигена в крови, а также уменьшал степень нарастания уровней циркулирующих маркеров оксидативного и нитрозативного стресса (карбонилированных белков, малондиальдегида и нитротирозина) в сравнении с группой плацебо, одновременно улучшая функцию сердца и снижая уровни натрийуретических пептидов. Некоторые из этих противовоспалительных эффектов сохранялись до 30 дней после однократной 24-часовой инфузии [87]. Противовоспалительные эффекты левосимендана, помимо улучшения функции сердца и центральной гемодинамики при декомпенсированной СН, важны и могут использоваться при других состояниях, например сепсисе и септическом шоке.

#### **Сепсис и септический шок**

В серии исследований у животных с экспериментальным сепсисом (в том числе кроликов, свиней, крыс и овец) левосимендан улучшал систолическую и диастолическую функции сердца, центральную гемодинамику, а также функции печени, почек и легких и улучшал перфузию печени и внутренних органов, предотвращая пульмональную вазоконстрикцию и острое повреждение легких [60, 70, 87]. В основе вышеперечисленных эффектов лежит противовоспалительная активность левосимендана, проявляющаяся как *in vivo*, так и *in vitro*, обусловленная снижением экспрессии и активности индуцируемой NO-синтазы [88, 89].

В клинических условиях, по данным метаанализа 7 исследований с участием 246 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, левосимендан статистически значимо снижал смертность по сравнению с традиционной инотропной терапией (отношение рисков 0,79 [0,63–0,98],  $p = 0,03$ ), что сопровождалось более высоким сердечным индексом и более низкой концентрацией лактата, несмотря на сходные уровни артериального давления и применение норэпинефрина [90]. Дополнительные исследования позволили глубже проникнуть в суть потенциальных механизмов, лежащих в основе этого очевидного положительного эффекта у больных сепсисом. Данные исследования документально подтвердили улучшение работоспособности сердца, центральной гемодинамики и перфузии периферических органов, в том числе

почек, печени и желудочно-кишечного тракта, улучшение деятельности правого желудочка при остром респираторном дистресс-синдроме, восстановление микроциркуляции, улучшение функции и антиоксидантных свойств митохондрий [91–93].

Однако в недавно опубликованном исследовании LeoPARDS (Levosimendan for the Prevention of Acute oRgan Dysfunction in Sepsis), в которое было включено 516 пациентов с сепсисом, добавление левосимендана к стандартному лечению не приводило к улучшению функции органов и снижению летальности. Использование препарата было связано с более низкой вероятностью успешного отлучения от ИВЛ и повышенным риском наджелудочковой тахикардии [94].

## Результаты

Левосимендан в настоящее время одобрен к применению при острой декомпенсированной сердечной недостаточности во многих странах мира. На основании подробно описанных выше обобщенных доказательств очевидно, что помимо известного показания — низкого сердечного выброса — препарат также оказывает благоприятное влияние на другие состояния, связанные с острой сердечной недостаточностью, в том числе острый коронарный синдром, правожелудочковая недостаточность, субарахноидальное кровоизлияние и кардиохирургические вмешательства, которые могут протекать с сохранной функцией органов либо осложнены нарушением функции почек, повреждением печени или кардиогенным шоком с развитием полиорганной недостаточности.

Согласно достоверным данным, левосимендан может оказывать положительное влияние на целый спектр состояний, помимо патологии сердца и острой сердечной недостаточности. Механизм действия препарата может обеспечить защиту функции почек, печени, головного и спинного мозга в случаях ишемии и реперфузионного повреждения. Более того, терапия левосименданом может быть эффективна при повреждении головного мозга или оглушении миокарда, вызванных субарахноидальным кровоизлиянием, дыхательными нарушениями, сепсисом и септическим шоком, периоперационными осложнениями, тяжелой сердечной недостаточностью, а также при отлучении от аппарата ИВЛ, инотропной терапии и искусственного кровообращения (таблица). Все вышеупомянутые клинические состояния отражают потенциальные проблемные области клинических исследований. В каждой

из этих областей имеются как минимум результаты доклинических исследований, в некоторых из них также накоплены клинические данные, что служит основой для дальнейших клинических исследований. Для улучшения знаний и выявления новых потенциальных показаний к применению левосимендана необходимо предпринять несколько важных шагов: проведение дополнительных доклинических исследований в областях с ограниченными доказательствами, организация ранних фаз предварительных исследований с целью подтверждения правильности концепции в областях, где достаточно доклинических доказательств, и более поздних фаз клинических исследований в областях с недостаточными клиническими данными.

### Потенциальные области применения левосимендана помимо сердечно-сосудистой системы:

1. Ишемия, реперфузия.
2. Ишемия почек, реперфузия.
3. Ишемия головного мозга, реперфузия.
4. Повреждение головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние.
5. Ишемия миокарда при субарахноидальном кровоизлиянии.
6. Повреждение функции печени.
7. Дыхательная недостаточность.
8. Отлучение от искусственной вентиляции легких.
9. Сепсис.
10. Периоперационная защита.
11. Кардиогенный шок.
12. Выраженная сердечная недостаточность.
13. Отлучение от вспомогательных систем кровообращения.
14. Отлучение от кардиотонических препаратов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы / References

1. Pollesello P., Papp Z., Papp J.G. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol.* 2016;203:543-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.240>
2. Haikala H., Kaivola J., Nissinen E., Wall P., Levijoki J., Lindén I.B. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(9):1859-66.

3. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M., Kretschmann B., Maier L.S., Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation*. 1998;98(20):2141-7.
4. Pagel P.S., McGough M.F., Hettrick D.A., Lowe D., Tessmer J.P., Jamali I.N., Wartier D.C. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(5):563-73.
5. Tachibana H., Cheng H.J., Ukai T., Igawa A., Zhang Z.S., Little W.C., Cheng C.P. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(2):H914-22. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00465.2004>
6. Brixius K., Reicke S., Schwinger R.H. Beneficial effects of the Ca(2+) sensitizer levosimendan in human myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(1):H131-7.
7. 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):1218-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668640>
8. Parissis J.T., Panou F., Farmakis D., Adamopoulos S., Filippatos G., Paraskevaidis I., Venetsanou K., Lekakis J., Kremastinos D.T. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):423-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.03.092>
9. Malik V., Subramanian A., Hote M., Kiran U. Effect of levosimendan on diastolic function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a comparative study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(2):141-7. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000256>
10. Jörgensen K., Bech-Hanssen O., Houltz 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;117(8):1075-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722868>
11. Pagel P.S., Hettrick D.A., Wartier D.C. Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Basic Res Cardiol*. 1996;91(4):296-307.
12. Missant C., Rex S., Segers P., Wouters P.F. Levosimendan improves right ventriculo-vascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(3):707-15. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000257326.96342.57>
13. Guarracino F., Cariello C., Danella A., Droni L., Lapolla F., Stefani M., Baldassarri R., Vullo C. Effect of levosimendan on ventriculo-arterial coupling in patients with ischemic cardiomyopathy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(9):1217-24. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01428.x>
14. Louhelainen M., Merasto S., Finckenberg P., Vahtola E., Kaheinen P., Leskinen H., Levijoki J., Pollesello P., Haikala H., Mervaala E.M. Effects of calcium sensitizer OR-1986 on a cardiovascular mortality and myocardial remodeling in hypertensive Dahl/Rapp rats. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):41-7.
15. Vahtola E., Storvik M., Louhelainen M., Merasto S., Lakkisto P., Lakkisto J., Tikkanen I., Kaheinen P., Levijoki J., Mervaala E. Effects of levosimendan on cardiac gene expression profile and post-infarct cardiac remodeling in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(5):387-97. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00743.x>
16. Okada M., Suzuki A., Yamawaki H., Hara Y. Levosimendan inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced cell migration and MMP-9 secretion in rat cardiac fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):332-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.013>
17. Tziakas D.N., Chalikias G.K., Hatzinikolaou H.I., Stakos D.A., Papanas N., Tentas I.K., Kortsaris A.X., Maltezos E., Hatseras D.I., Kaski J.C. Levosimendan use reduces matrix metalloproteinase-2 in patients with decompensated heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(6):399-402. <https://doi.org/10.1007/s10557-005-5417-5>
18. Metra M., Ponikowski P., Dickstein K., McMurray J.J., Gavazzi A., Bergh C.H., Fraser A.G., Jaarsma T., Pitts A., Mohacs P., Böhm M., Anker S., Dargie H., Brutsaert D., Komajda M. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):684-94. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.04.003>
19. Tuomainen P.O., Magga J., Timonen P., Miettinen K., Kurttila M., Vanninen E., Laitinen T., Timonen K., Punnonen K., Parviainen I., Uusaro A., Vuolteenaho O., Kivikko M., Peuhkurinen K. Intermittent levosimendan treatment in patients with severe congestive heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(7):485-93. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0554-5>
20. Malfatto G., Della Rosa F., Villani A., Rella V., Branzi G., Facchini M., Parati G. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):450-5. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31826b86aa>
21. Silvetti S., Greco T., Di Prima A.L., Mucchetti M., de Lurdes C.M., Pasin L., Scandroglio M., Landoni G., Zangrillo A. Intermittent levosimendan improves midterm survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):505-13. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0649-z>
22. Altenberger J., Parissis J.T., Costard-Jaeckle A., Winter A., Ebner C., Karavidas A., Sihorsch K., Avgeropoulou E., Weber T., Dimopoulos L., Ulmer H., Poelzl G. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(8):898-906. <https://doi.org/10.1002/ehf.118>
23. Nieminen M.S., Altenberger J., Ben-Gal T., Böhmer A., Comin-Colet J., Dickstein K., Edes I., Fedele F., Fonseca C., García-González M.J., Giannakoulas G., Iakobishvili Z., Jääskeläinen P., Karavidas A., Kettner J., Kivikko M., Lund L.H., Matskeplishvili S.T., Metra M., Morandi F., Oliva F., Parkhomenko A., Parissis J., Pollesello P., Pözl G., Schwinger R.H., Segovia J., Seidel M., Vrtovec B., Wikström G. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):360-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.111>
24. Pollesello P., Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(3):257-63. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3180986230>
25. Hönisch A., Theuring N., Ebner B., Wagner C., Strasser R.H., Weinbrenner C. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic Res Cardiol*. 2010;105(2):155-67. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0064-9>
26. Metzsch C., Linnér R., Steen S., Liao Q., Algotsson L. Levosimendan cardioprotection in acutely beta-1 adrenergic receptor blocked open chest pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(1):103-10. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02070.x>
27. Das B., Sarkar C. Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and

- mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart model. *Vasc Pharmacol*. 2007;47(4):248-56. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2007.06.008>
28. du Toit E.F., Genis A., Opie L.H., Pollesello P., Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*. 2008;154(1):41-50. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.52>
  29. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Santulli M., Morelli A., Nofroni I., Puddu P.E., Singer M., Pietropaoli P. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting—a pilot study. *Br J Anaesth*. 2006;96(6):694-700. <https://doi.org/10.1093/bja/ael082>
  30. 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;43(12):2177-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.052>
  31. De Luca L., Sardella G., Proietti P., Battagliese A., Benedetti G., Di Roma A., Fedele F. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(2):172-7. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.08.016>
  32. Grossini E., Molinari C., Caimmi P.P., Uberti F., Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol*. 2009;156(2):250-61. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00024.x>
  33. Ambrus N., Szolnoky J., Pollesello P., Kun A., Varró A., Papp J.G., Pataricza J. Prolonged antispasmodic effect in isolated radial artery graft and pronounced platelet inhibition induced by the inodilator drug, levosimendan. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(3):269-74. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00801.x>
  34. Greenberg G., Cohen E., Garty M., Iakobishvili Z., Sandach A., Behar S. Outcomes of acute heart failure associated with acute coronary syndrome versus other causes. *Acute Card Care*. 2011;13(2):87-92. <https://doi.org/10.3109/17482941.2011.567284>
  35. Moiseyev V.S., Pöder P., Andrejevs N., Ruda M.Y., Golikov A.P., Lazebnik L.B. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23(18):1422-32.
  36. Husebye T., Eritsland J., Müller C., Sandvik L., Arnesen H., Seljeflot I. 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;15(5):565-72. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs215>
  37. Wu X., Wu J., Yan X., Zhang Y. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Cardiology*. 2013;115(5):565-72. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs215>
  38. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M., Cohen-Solal A., Kleber F.X., Pocock S.J. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91. <https://doi.org/10.1001/jama.297.17.1883>
  39. Dominguez-Rodriguez A., Samimi-Fard S., Garcia-Gonzalez M.J., Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on left ventricular diastolic function in patients with cardiogenic shock after primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008;128(2):214-7.
  40. Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012;40(2):634-46. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a>
  41. Koster G., Wetterslev J., Gluud C., Zijlstra J.G., Scheeren T.W., van der Horst I.C. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):203-21. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3604-1>
  42. Nieminen M.S., Buerke M., Cohen-Solal A., Costa S., Édes I., Erlikh A., Franco F., Gibson C., Gorjup V., Guarracino F., Gustafsson F., Harjola V.P., Husebye T., Karason K., Katsytadze I., Kaul S., Kivikko M., Mareni G., Masip J., Matskeplishvili S., Mebazaa A., Möller J.E., Nessler J., Nessler J., Ntalianis A., Oliva F., Pichler-Cetin E., Pöder P., Recio-Mayoral A., Rex S., Rokyta R., Strasser R.H., Zima E., Pollesello P. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol*. 2016;218:150-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.009>
  43. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efmremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;19(2):154-9. <https://doi.org/10.1177/0218492311401143>
  44. Toller W., Heringlake M., Guarracino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Cerný V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Orrriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušič S., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Owall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015;184:323-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022>
  45. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P., Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr Drug Targets*. 2009;10(9):863-71.
  46. Чернявский А.М., Несмачный А.С., Рuzматов Т.М., Бобошко А.В., Николаев Д.А., Бобошко В.А., Эфендиев В.У., Подсошников Т.Н. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения: непосредственные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;19(1):51-8. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-51-58> [Chernyavskiy A.M., Nesmachnyy A.S., Ruzmatov T.M., Boboshko A.V., Nikolaev D.A., Boboshko V.A., Efendiev V.U., Podsoznikova T.N. Surgical on-pump beating-heart treatment of ischemic patients with low LF ejection fraction: immediate results. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2015;19(1):51-58. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-1-51-58>]
  47. Grossini E., Molinari C., Pollesello P., Bellomo G., Valente G., Mary D., Vacca G., Caimmi P. Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):376-88. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.193961>
  48. Gecit I., Kavak S., Yüksel M.B., Basel H., Bektas H., Gümrükçüoğlu H.A., Meral I., Demir H. Effect of short-term treatment with levosimendan on oxidative stress in renal tissues of rats. *Toxicol Ind Health*. 2014;30:47-51. <http://dx.doi.org/10.1177/0748233712451773>
  49. Zager R.A., Johnson A.C., Lund S., Hanson S.Y., Abrass C.K.

- Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2006;290(6):F1453-62. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00485.2005>
50. 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;41(10):2328-35. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e946a>
51. Baysal A., Yanartas M., Dogukan M., Gundogus N., Kocak T., Koksal C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):586-94. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.09.004>
52. Fedele F., Bruno N., Brasolin B., Caira C., D'Ambrosi A., Mancone M. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: possible underlying mechanisms. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):281-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.9>
53. 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;63(2):107-12. <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000028>
54. Zhou C., Gong J., Chen D., Wang W., Liu M., Liu B. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):408-16. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.015>
55. Bove T., Matteazzi A., Belletti A., Paternoster G., Saleh O., Taddeo D., Dossi R., Greco T., Bradic N., Husedzinovic I., Nigro Neto C., Lomivorotov V., Calabrò M.G. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(1):35-4.
56. Yilmaz M.B., Yalta K., Yontar C., Karadas F., Erdem A., Turgut O.O., Yilmaz A., Tandogan I. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(6):431-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6066-7>
57. Rafouli-Stergiou P., Parissis J.T., Farmakis D., Bistola V., Frogoudaki A., Vasiliadis K., Ikonomidis I., Paraskevaidis I., Kremastinos D., Filippatos G., Lekakis J. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015. <http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000000244>
58. Grossini E., Pollesello P., Bellofatto K., Sigauco L., Farruggio S., Origlia V., Mombello C., Mary D.A., Valente G., Vacca G. Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. *Liver Transpl.* 2014;20(3):361-75. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.23799>
59. Pagel P.S., Hettrick D.A., Wartier D.C. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol.* 1996;119(3):609-15.
60. García-Septien J., Lorente J.A., Delgado M.A., de Paula M., Nin N., Moscoso A., Sánchez-Ferrer A., Perez-Vizcaino F., Esteban A. Levosimendan increases portal blood flow and attenuates intestinal intramucosal acidosis in experimental septic shock. *Shock.* 2010;34(3):275-80. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cd8c5b>
61. Alvarez J., Baluja A., Selas S., Otero P., Rial M., Veiras S., Caruezo V., Taboada M., Rodriguez I., Castroagudin J., Tome S., Rodriguez A., Rodriguez J. A comparison of dobutamine and levosimendan on hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41(6):719-27.
62. Schwarte L.A., Picker O., Bornstein S.R., Fournell A., Scheeren T.W. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med.* 2005;33(1):135-42;discussion 246-7.
63. Cunha-Goncalves D., Perez-de-Sa V., Grins E., Dahm P.L., Thörne J., Blomquist S. Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part I. The effects of levosimendan on splanchnic perfusion. *Anesth Analg.* 2009;109(5):1568-75. <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0b013e3181af3fe3>
64. Leppikangas H., Tenhunen J.J., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal-arterial pCO<sub>2</sub> gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(6):785-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x>
65. Zhang C., Guo Z., Liu H., Shi Y., Ge S. Influence of levosimendan postconditioning on apoptosis of rat lung cells in a model of ischemia-reperfusion injury. *PLoS One.* 2015;10(1):e0114963. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114963>
66. Rieg A.D., Rossaint R., Verjans E., Maihöfer N.A., Uhlhig S., Martin C. Levosimendan relaxes pulmonary arteries and veins in precision-cut lung slices — the role of KATP-channels, cAMP and cGMP. *PLoS One.* 2013;8(6):e66195. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066195>
67. Morelli A., Teboul J.L., Maggiore S.M., Vieillard-Baron A., Rocco M., Conti G., De Gaetano A., Picchini U., Orecchioni A., Carbone I., Tritapepe L., Pietropaoli P., Westphal M. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(9):2287-93. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000230244.17174.4F>
68. Ottenheijm C.A., Heunks L.M., Sieck G.C., Zhan W.Z., Jansen S.M., Degens H., de Boo T., Dekhuijzen P.N. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):200-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200502-262OC>
69. van Hees H.W., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(1):41-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200805-732OC>
70. Schellekens W.J., van Hees H.W., Linkels M., Dekhuijzen P.N., Scheffer G.J., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. Levosimendan affects oxidative and inflammatory path- ways in the diaphragm of ventilated endotoxemic mice. *Crit Care.* 2015;19:69. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0798-8>
71. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J., Stegeman D.F., van Hees H.W., van der Hoeven J.G., Heunks L.M. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):90-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201107-1268OC>
72. Fournell A., Scheeren T.W., Picker O., Schwarte L.A. Pharmacologic interventions to improve splanchnic oxygenation during ventilation with positive end-expiratory pressure. *Adv Exp Med Biol.* 2012;737:235-8. [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1566-4\\_34](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-1566-4_34)
73. Affronti A., di Bella I., Carino D., Ragni T. Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients. *ASAIO J.* 2013;59(6):554-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182a4b32e>
74. Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkinen L.O., Kivikko M., Laine M., Leino K.A., Kuitunen A.H., Kuttilla K.T., Peräkylä T.K., Sarapohja T., Suojaranta-Ylinen R.T., Valtonen M., Salmenperä M.T. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired

- left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):448-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.029>
75. Roehl A.B., Hein M., Loetscher P.D., Rossaint J., Weis J., Rossaint R., Coburn M. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2010;10:97. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-10-97>
76. Hein M., Zoremba N., Bleilevens C., Bruells C., Rossaint R., Roehl A.B. Levosimendan limits reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. *BMC Neurol.* 2013;13:106. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-13-106>
77. Katircioglu S.F., Seren M., Parlar A.I., Turan N.N., Manavbasi Y., Aydog G., Cicekcioglu F., Tutun U., Ulus A.T. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg.* 2008;23(1):44-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.2007.00486.x>
78. Roehl A.B., Zoremba N., Kipp M., Schiefer J., Goetzenich A., Bleilevens C., Kuehn- Velten N., Tolba R., Rossaint R., Hein M. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol.* 2012;12:81. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-81>
79. Bravo M.C., López P., Cabañas F., Pérez-Rodríguez J., Pérez-Fernández E., Quero J., Pellicer A. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study. *Neonatology.* 2011;99(3):217-23. <http://dx.doi.org/10.1159/000314955>
80. Kivikko M., Kuoppamäki M., Soinne L., Sundberg S., Pohjanjousi P., Ellmen J., Roine R.O. Oral levosimendan increases cerebral blood flow velocities in patients with a history of stroke or transient ischemic attack: a pilot safety study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015;77:46-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2015.01.001>
81. Varvarousi G., Xanthos T., Sarafidou P., Katsioulas E., Georgiadou M., Eforakopoulou M., Pavlou H. Role of levosimendan in the management of subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):298-306. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2015.11.024>
82. Cengiz S.L., Erdi M.F., Tosun M., Atalik E., Avunduk M.C., Sönmez F.C., Mehmetoglu I., Baysefer A. Beneficial effects of levosimendan on cerebral vasospasm induced by subarachnoid haemorrhage: an experimental study. *Brain Inj.* 2010;24(6):877-85. <http://dx.doi.org/10.3109/02699051003789260>
83. Busani S., Rinaldi L., Severino C., Cobelli M., Pasetto A., Girardis M. Levosimendan in cardiac failure after subarachnoid hemorrhage. *J Trauma.* 2010;68(5):E108-10. <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31817c4284>
84. Parissis J.T., Karavidas A., Bistola V., Arapi S., Paraskevaidis I.A., Farmakis D., Korres D., Filippatos G., Matsakas E., Kremastinos D.T. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):278-82.
85. Krychtiuk K.A., Watzke L., Kaun C., Buchberger E., Hofer-Warbinek R., Demyanets S., Pisoni J., Kastl S.P., Rauscher S., Gröger M., Aliabadi A., Zuckermann A., Maurer G., de Martin R., Huber K., Wojta J., Speidl W.S. Levosimendan exerts anti-inflammatory effects on cardiac myocytes and endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost.* 2015;113(2):350-62. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0549>
86. Hasslacher J., Bijuklic K., Bertocchi C., Kountchev J., Bellmann R., Dunzendorfer S., Joannidis M. Levosimendan inhibits release of reactive oxygen species in polymorphonuclear leukocytes in vitro and in patients with acute heart failure and septic shock: a prospective observational study. *Crit Care.* 2011;15(4):R166. <http://dx.doi.org/10.1186/cc10307>
87. Trikas A., Antoniadis C., Latsios G., Vasiliadou K., Karamitros I., Tousoulis D., Tentolouris C., Stefanadis C. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006 Dec;8(8):804-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.03.003>
88. Tsao C.M., Li K.Y., Chen S.J., Ka S.M., Liaw W.J., Huang H.C., Wu C.C. Levosimendan attenuates multiple organ injury and improves survival in peritonitis-induced septic shock: studies in a rat model. *Crit Care.* 2014;18(6):652. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0652-4>
89. Wang Q., Yokoo H., Takashina M., Sakata K., Ohashi W., Abedelzaher L.A., Imaizumi T., Sakamoto T., Hattori K., Matsuda N., Hattori Y. Anti-inflammatory profile of levosimendan in cecal ligation-induced septic mice and in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Crit Care Med.* 2015;43(11):e508-20. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001269>
90. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F., Oriani A., Frau G., De Luca M., Di Tomasso N., Bignami E., Lomivorotov V., Likhvantsev V., Landoni G. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015;30(5):908-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.017>
91. Morelli A., De Castro S., Teboul J.L., Singer M., Rocco M., Conti G., De Luca L., Di Angelantonio E., Orecchioni A., Pandian N.G., Pietropaoli P. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):638-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2619-z>
92. Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Lange M., Orecchioni A., Cecchini V., Landoni G., Pelaia P., Pietropaoli P., Van Aken H., Teboul J.L., Ince C., Westphal M. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care.* 2010;14(6):R232. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9387>
93. Torraco A., Carrozzo R., Piemonte F., Pastore A., Tozzi G., Verrigni D., Assenza M., Orecchioni A., D'Egidio A., Marraffa E., Landoni G., Bertini E., Morelli A. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial. *Biochimie.* 2014;102:166-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2014.03.006>
94. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., McAuley D.F., Orme R.M., Santhakumaran S., Mason A.J., Cross M., Al-Beidh F., Best-Lane J., Brealey D., Nutt C.L., McNamee J.J., Reschreiter H., Breen A., Liu K.D., Ashby D. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1638-1648. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609409>

### Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs

Vladimir V. Lomivorotov, Vladimir A. Boboshko

Meshalkin Siberian Federal Biomedical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, 630055 Novosibirsk, Russian Federation

**Corresponding author.** Dr Vladimir A. Boboshko, vaboboshko@gmail.com;  <http://orcid.org/0000-0001-5420-2263>

Levosimendan is a cardiotonic drug with vasodilating properties. The main mechanisms of its action include increased sensitivity of contractile proteins in cardiomyocytes to calcium and its ability to open ATP-dependent potassium channels in the smooth muscles of the vascular walls. In accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology, the main indication for drug use is the treatment of acute decompensated chronic heart failure. Since the first use of the drug (15 years ago), a number of additional, pleiotropic effects have been discovered, which not only affect the myocardium (ischemia and remodeling), but might potentiate organoprotective processes “outside” of the cardiovascular system. The experimental and clinical studies have allowed to identify some positive mechanisms beneficially influencing the function of the lungs, kidneys, liver, gastrointestinal tract, central nervous system, as well as the sepsis and inflammation processes. This paper summarizes the existing research and evidence of pleiotropic effects of levosimendan and outlines some potential new areas of its clinical application.

**Keywords:** Levosimendan; pleiotropic effects; inotropic drugs; heart failure; myocardial infarction; cardiogenic shock; cardioprotection; organoprotection

Received 3 April 2017. Accepted 30 May 2017.

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Copyright:** © 2017 Lomivorotov et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**How to cite:** Lomivorotov V.V., Boboshko V.A. Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya* = *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017;21(2):14-28. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28>