



# Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса

И. Н. ТЮРИН<sup>1,2</sup>, Д. Н. ПРОЦЕНКО<sup>1,2</sup>, И. А. КОЗЛОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский многопрофильный клинический центр «Номмунарна» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, РФ

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

<sup>3</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана при нарушении насосной функции сердца у больных с сепсисом в зависимости от клинического исхода.

**Материал и методы:** ретроспективно проанализировали данные обследования 31 больного в возрасте 52,7 ± 2,8 года с сепсисом или септическим шоком, которые получали на 1–4-е сут интенсивного лечения левосименданом в дозе 0,16 [0,15–0,17] мг/кг (0,11 [0,10–0,12] мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>). Выделили группы: 1-я – выжившие (n = 19), 2-я – умершие (n = 12). Центральную гемодинамику оценивали с помощью транспульмональной термодилуции. Отличия считали значимыми при p < 0,05.

**Результаты.** До введения левосимендана большинство показателей кровообращения и дозировки симпатомиметических препаратов не имели межгрупповых отличий. После введения препарата межгрупповых отличий в величине сердечного индекса не было (3,8 ± 0,3 и 3,5 ± 0,3 л/(мин · м<sup>2</sup>); p = 0,479), однако в 1-й группе становились ниже, чем во 2-й, центральное венозное давление (7,0 ± 0,7 и 11 ± 1 мм рт. ст.; p = 0,005), лактатемия (1 [0,9–1,8] и 2,4 [2,2–3,3] ммоль/л; p = 0,04), дозировки норэпинефрина (0,2 [0,15–0,35] и 0,5 [0,4–0,6] нг/кг в 1 мин; p = 0,023), индекс глобального конечно-диастолического объема (693 [688–28] и 870 [779–961] мл/м<sup>2</sup>; p = 0,0009) и уровень NT-proBNP (1 590 [1 080–3 160] и 35 000 [21 400–35 000] пг/мл; p = 0,0001), выше – глобальная фракция изгнания сердца (23 [21–27] и 15 [12–20]%; p = 0,015) и индекс функции сердца (6 [5–8] и 3 [3–4] мин<sup>-1</sup>; p = 0,003). Независимыми предикторами летального исхода у больных, получивших левосимендан, являются исходные оценка по шкале APACHE II > 19 баллов: площадь под ROC-кривой (ППК) 0,906 (p < 0,0001); шкале SOFA > 9 баллов: ППК 0,805 (p = 0,0002); частота сердечных сокращений > 114 мин<sup>-1</sup>: ППК 0,755 (p = 0,0095); уровень индекса общего периферического сосудистого сопротивления ≤ 1 700 дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup>: ППК 0,806 (p = 0,001).

**Заключение:** у больных с неблагоприятным исходом сепсиса до введения левосимендана была значимо выше оценка по шкалам APACHE II и SOFA, больше частота сердечных сокращений и ниже индекс общего периферического сосудистого сопротивления. У выживших больных инфузия левосимендана в стандартной дозе приводила к значимому улучшению общей насосной функции сердца на фоне увеличения глобальной фракции изгнания сердца и индекса функции сердца, что сопровождалось снижением уровня NT-proBNP. У умерших больных таких благоприятных изменений центральной гемодинамики не происходило, хотя сердечный индекс после введения инодилатора увеличивался. Целесообразны дальнейшие целенаправленные исследования по эффективности левосимендана у больных с сепсисом различной тяжести, а также уточнение показаний и противопоказаний к назначению этого препарата.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, септическая кардиомиопатия, левосимендан, инотропные препараты

Для цитирования: Тюрин И. Н., Проценко Д. Н., Козлов И. А. Гемодинамические эффекты левосимендана в зависимости от исхода сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 31-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43

## Levosimendan Hemodynamic Effects Depending on the Outcome of Sepsis

I. N. TYURIN<sup>1,2</sup>, D. N. PROTSENKO<sup>1,2</sup>, I. A. KOZLOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study hemodynamic and clinical effects of levosimendan depending on the clinical outcome in patients with sepsis and impaired cardiac pumping function.

**Subjects and Methods.** the retrospective study involved 31 patients of 52.7 ± 2.8 years old with sepsis or septic shock which were treated with levosimendan at the dose of 0.16 [0.15–0.17] mg/kg (0.11 [0.1–0.12] μg × kg<sup>-1</sup> × min<sup>-1</sup>) on days 1–4 of ICU stay. The patients were divided into the following groups: Group 1 – survivors (n = 19) and Group 2 – non-survivors (n = 12). Central hemodynamics was assessed through transpulmonary thermodilution. The differences were considered statistically significant at p < 0.05.

**Results.** Most of the hemodynamic parameters and vasopressors and inotropes doses had no differences between the groups before levosimendan administration. There were no differences in the cardiac index (3.8 ± 0.3 vs 3.5 ± 0.3 L/min/m<sup>2</sup>; p = 0.479) between the groups following levosimendan administration, however, Group 1 demonstrated the following parameters to be lower versus Group 2: central venous pressure (7 ± 0.7 vs 11 ± 1 mm Hg; p = 0.005), blood lactate (1 [0.9–1.8] vs 2.4 [2.2–3.3] mmol/L; p = 0.04), norepinephrine dosages (0.2 [0.15–0.35] and 0.5 [0.4–0.6] ng/kg/min; p = 0.023), global end-diastolic volume index (693 [688–28] vs 870 [779–961] mL/m<sup>2</sup>; p = 0.0009) and the level of NT-proBNP (1,590 [1,080–3,160] vs 35,000 [21,400–35,000] pg/mL; p = 0.0001). Global heart ejection fraction (23 [21–27] vs 15 [12–20]%; p = 0.015) and heart function index (6 [5–8] vs 3 [3–4] min<sup>-1</sup>; p = 0.003) were higher in Group 1 versus Group 2. APACHE II > 19 (AUC 0.906; p < 0.0001), SOFA > 9 (AUC 0.805; p = 0.0002); heart rate > 114 min<sup>-1</sup> (AUC 0.755; p = 0.0095), and index of total peripheral vascular resistance < 1,700 dyn × s × cm<sup>-5</sup> × m<sup>2</sup> (AUC 0.806; p = 0.001) before levosimendan administration were the independent predictors of death in patients treated with levosimendan.

**Conclusion:** non-survivors patients with sepsis had significantly higher APACHE II and SOFA scores, higher heart rate and lower index of total peripheral vascular resistance before levosimendan infusion.

In survivors levosimendan infusion at a standard dose led to a significant improvement in the heart pumping function accompanying by global heart ejection fraction and heart function index increasing and NT-proBNP decreasing. In non-survivors such favorable central hemodynamics changes did not occur, although the cardiac index increased after inodilator administration.

Further studies of levosimendan efficacy in patients with sepsis of varying severity are advisable. It is necessary to specify the indications and contraindications for levosimendan administration to patients with sepsis.

*Key words:* sepsis, septic shock, septic cardiomyopathy, levosimendan, inotropic drugs

For citations: Tyurin I. N., Protsenko D. N., Kozlov I. A. Levosimendan hemodynamic effects depending on the outcome of sepsis. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 31-43. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-31-43

*Для корреспонденции:*

Козлов Игорь Александрович  
E-mail: iakozlov@mail.ru

*Correspondence:*

Igor A. Kozlov  
Email: iakozlov@mail.ru

Оптимизация мер интенсивной терапии при сепсисе постоянно привлекает внимание клиницистов [15]. Одним из наиболее спорных аспектов в этой клинической ситуации остается применение лекарственных средств, стимулирующих сократимость миокарда. Ранее указывали на повышение летальности у больных с сепсисом, получающих кардиотоники [39], затем были опубликованы мета-анализы, результаты которых показали, что назначение инотропных лекарственных препаратов может улучшать выживаемость [7, 8]. Однако наиболее современные данные вновь выявили ассоциированность терапии добутамином и адреналином с повышением летальности при септическом шоке [32]. Дискуссионным стало и назначение левосимендана. Период начального увлечения инотропными и положительными плейотропными эффектами этого кальциевого сенситайзера [4, 24, 28, 29, 36, 40] сменился сначала очень осторожным умеренным скепсисом [31], а затем категорической рекомендацией не назначать левосимендан при сепсисе [15]. Одной из возможных причин продолжающейся дискуссии о целесообразности использования кардиотонических препаратов при лечении сепсиса является не вполне четкая формулировка показаний к их назначению, на что нередко указывают в тематических публикациях [25, 32, 34].

Важным аспектом уточнения показаний к назначению лекарственных средств в рамках оптимизации фармакотерапии является анализ возможных причин неэффективности той или иной лечебной меры, в том числе неспособности предотвратить летальный исход [33]. Полагаем, это в полной мере относится к применению левосимендана при сепсисе и септическом шоке.

Цель исследования: изучить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана при нарушении насосной функции сердца у больных с сепсисом в зависимости от клинического исхода.

## Материал и методы

В соответствии с разрешением локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова № 212 (2021) выполнили одноцентровое простое наблюдательное исследование на основе ретроспективного анализа данных медицинских карт больных, получивших в рамках комплексной интенсивной терапии сепсиса левосимендан.

Критерии включения в ретроспективное исследование:

- возраст от 18 до 85 лет;

- наличие сепсиса или септического шока в соответствии с критериями «Сепсис-3» [35];

- наличие в медицинской карте данных инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (ЦГД) с помощью транспульмональной термодилуции (ТПТД) до, во время введения левосимендана и в течение 2 сут после инфузии;

- снижение перед назначением левосимендана насосной функции сердца с уменьшением показателя «производительность сердца, обусловленная постнагрузкой» (ПСОП) до уровня 80% и менее [2, 38], несмотря на инфузионную терапию и использование симпатомиметиков;

- наличие письменного информированного согласия больного на использование инвазивных мер наблюдения и лечения.

Критерии невключения:

- отсутствие данных ТПТД о снижении перед назначением левосимендана показателей насосной функции сердца;

- сопутствующие клапанные заболевания сердца и осложненные формы ишемической болезни сердца, хроническая недостаточность кровообращения в анамнезе;

- терминальная стадия онкологического заболевания;

- тяжелые заболевания эндокринной системы, черепно-мозговая или сочетанная травма, терминальная стадия хронических легочных заболеваний;

- беременность;

- летальный исход, не связанный с сепсисом;

- перевод больного в другое отделение или стационар.

Первично отобрали 55 медицинских карт больных, получивших во время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) левосимендан. После оценки критериев не включили в исследование 14 больных по следующим причинам: отсутствие в медицинской карте данных ТПТД и/или данных о снижении перед назначением левосимендана показателей насосной функции сердца – 10 наблюдений; данные о сопутствующих клапанных заболеваниях сердца и/или осложненных формах ишемической болезни сердца, хронической недостаточности кровообращения – 6; сопутствующие заболевания, соответствующие критериям невключения, – 5; летальный исход, не связанный с сепсисом, – 2 (субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва артериальной аневризмы – 1; рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка – 1; перевод в другое отделение или стационар – 1.

Проанализировали данные обследования и лечения 31 больного (25 мужчин и 6 женщин) в возрасте 22–80 ( $52,7 \pm 2,8$ ) лет с сепсисом или септическим шоком, установленными в соответствии с критериями «Сепсис-3» [34]. У больных диагностировали: острый деструктивный панкреатит ( $n = 6$ ), острый аппендицит ( $n = 1$ ), перфоративную язву желудка или двенадцатиперстной кишки ( $n = 4$ ), перфорацию кишечника ( $n = 1$ ), внебольничную пневмонию ( $n = 19$ ). При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния больных по шкале APACHE II колебалась в диапазоне 9–28 ( $17,8 \pm 0,9$ ) баллов, по шкале SOFA – 3–13 ( $9,3 \pm 0,5$ ) баллов, уровень прокальцитонина (ПКТ) составлял 1,1–198,0 ( $6,9 [2,33–35,30]$ ) пг/мл. Летальный исход на 7–16-е ( $10,20 \pm 0,75$ ) сут нахождения в ОРИТ наступил у 12 (38,7%) больных, 14-суточная летальность составила 35,5%, 28-суточная – 38,7%.

Ретроспективно выделили группы: 1-ю – выжившие больные ( $n = 19$ ) и 2-ю – умершие ( $n = 12$ ). Группы не различались по половому составу (15/4 и 10/2;  $p = 0,869$ ) и возрасту (50,5 [33,0–65,0] и 59,5 [47,0–67,5] года;  $p = 0,138$ ). Оценка тяжести состояния по шкале APACHE II при поступлении в ОРИТ у больных 1-й группы была меньше: 16,0 [14,2–18,0] и 21,0 [20,0–23,7] балла ( $p = 0,0003$ ).

Больные получали стандартное интенсивное лечение, включавшее инфузию сбалансированных кристаллоидных растворов, стартовую деэскалационную антибиотикотерапию с дальнейшей сменой препаратов согласно результатам бактериологических посевов биологических сред и другие лечебные меры. Инфузии и назначение симпатомиметических препаратов выполняли в соответствии с протоколом коррекции нарушений в системе кровообращения по рекомендациям «Сепсис-3» [35]. К моменту начала инфузии левосимендана всем больным проводили искусственную вентиляцию легких и седацию пропофолом.

Введение левосимендана начинали на 1–4-е (1,0 [1,0–2,0]) сут от поступления в ОРИТ путем непрерывной инфузии с постоянной скоростью. Нагрузочную дозу препарата не вводили. Скорость инфузии препарата составляла 0,07–0,16 (0,11 [0,10–0,12])  $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , общая доза – 0,10–0,24 (0,16 [0,15–0,17])  $\text{мг/кг}$ .

Всем больным выполняли катетеризацию магистральной вены (подключичная и/или внутренняя яремная) и бедренной артерии катетером Pulsioath PV2015L204F (фирма Pulsion Medical Systems), который соединяли с модулем PiCCO-plus (фирма Pulsion Medical Systems) мониторинговой системы Drager. Определение сердечного выброса (СВ) осуществляли с помощью ТПТД по стандартной методике [3].

Регистрировали и анализировали: среднее артериальное давление ( $\text{АД}_{\text{ср}}$ ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), центральное венозное давление (ЦВД), СВ, сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индексы удар-

ного объема (ИУО), ОПСС (ИОПСС), глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания сердца (ГФИС), индекс функции сердца (ИФС = СИ/ИГКДО), уровень лактатемии, оценку по шкале SOFA и дозировку норадреналина (НЭ).

Рассчитывали и анализировали:

- ПСОП – по формуле [38]:

$\text{ПСОП} (\%) = \text{измеренный СВ} / \text{расчетный СВ} \times 100\%$ , где

расчетный СВ =  $394,07 \times \text{ОПСС}^{-0,64}$ ;

- индекс мощности сердца (ИМС) – по формуле:

$\text{ИМС} (\text{Вт/м}^2) = \text{СИ} \times \text{АД}_{\text{ср}} / 451$ ;

- вазоактивно-инотропный индекс (ВИИ) [1] – по формуле:

$\text{ВИИ} (\text{у. е.}) = \text{доза НЭ} (\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}) \times 100 + \text{доза допамина} (\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}) + \text{доза добутамина} (\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}) + \text{доза эпинефрина} (\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}) \times 100$ ;

- отношение  $\text{АД}_{\text{ср}} / \text{доза НЭ} (\text{у. е.})$ .

У всех больных клинические, стандартные гемодинамические показатели и параметры ЦГД анализировали на этапах: 1-й – до начала инфузии левосимендана; 2-й – через 12 ч от начала инфузии; 3-й – при окончании инфузии и 4-й – через 1 сут после окончания инфузии.

Уровень ПКТ определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора miniVIDAS (BioMerieux, Франция). Лактатемию на этапах исследования регистрировали стандартным лабораторным методом. Перед началом инфузии левосимендана и через 48 ч после ее окончания определяли содержание в венозной крови неактивной части предшественника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) фотометрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension Xpand Plus (Siemens, США).

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Office Excel. Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов Microsoft Office Excel и MedCalc 15. Учитывая ограниченный объем выборки, характер распределения данных анализировали с помощью критериев Шапиро – Уилка, Шапиро – Франка и Д'Агостино – Пирсона. Все данные представили в виде медианы (Me), 25% и 75% квартилей (P25 – P75), а данные, имевшие нормальное распределение, дополнительно в виде средних величин (M) и ошибок средних (m). Частоту признаков представили в виде средней частоты (P). Отличия данных несвязанных выборок (межгрупповые сравнения) при распределении данных, отличном от нормального, оценивали по критерию Манна – Уитни, при нормальном распределении – по t-критерию Стьюдента; внутригрупповые поэтапные отличия в связанных выборках оценивали с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Для установления прогностической значимости показателей изучили влияние независимых переменных на зависимую, закодированную бинарно

(1 – есть признак, 0 – нет признака), с помощью метода логистической регрессии. При выполнении логистической регрессии рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) и значимость влияния (*p*). Для оценки разделительной способности независимых переменных (разграничение больных с наличием и отсутствием признака) выполняли ROC-анализ. В последний включали только те показатели, которые продемонстрировали предикторную значимость по данным логистической регрессии.

Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95%-ного ДИ ППК и статистической значимости (*p*) выявленной зависимости. Качество модели считали при ППК > 0,9 – отличным, 0,80–0,89 – очень хорошим, 0,70–0,79 – хорошим, 0,60–0,69 – средним, 0,50–0,59 – неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной (порог отсечения, точка «cut-off»), т. е. значение переменной, указывающее на риск наличия признака, определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (миним

альная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям.

Отличия и выявленные закономерности считали значимыми при *p* < 0,05.

### Результаты

Переносимость инфузии левосимендана в 19 из 31 (61,3%) наблюдения была полностью удовлетворительной. У 5 (16,1%) больных потребовалось снижение скорости введения препарата, показаний к прекращению инфузии не было. В 10 (32,3%) наблюдениях в связи со снижением АД<sub>ср</sub> увеличивали дозы НЭ с 0,2 [0,200–0,225] до 0,6 [0,35–0,79] мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>; в 11 (35,5%) – в первые часы инфузии зарегистрировали увеличение ЧСС с 90,8 ± 5,5 до 106,3 ± 4,6 мин<sup>-1</sup> (*p* = 0,004). На фоне введения инодилатора минимальное АД<sub>ср</sub> составило 51 мм рт. ст., максимальный уровень тахикардии – 142 мин<sup>-1</sup>. Общая частота побочных эффектов достигла 38,7%.

До начала инфузии левосимендана межгрупповые отличия клинических и стандартных гемодинамических показателей (табл. 1) были мини-

**Таблица 1. Стандартные гемодинамические и клинические показатели у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) больных с сепсисом, получивших левосимендан**

**Table 1. Standard hemodynamic and clinical parameters in survivors (Group 1) and non-survivors (Group 2) with sepsis treated with levosimendan**

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования			
		до инфузии (1)	12 ч инфузии (2)	конец инфузии (3)	сутки после инфузии (4)
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	1-я	73,0 [54,0–88,0]	88,7 [75,0–94,4]	89,1 ± 3,2 (88,4 [80,0–92,0])	87,7 [84,5–90,0]
	2-я	68,0 [61,5–78,5]	73,0 [71,0–86,5]	79,9 ± 2,7 (80,0 [72,3–86,6])	83,6 [73,0–89,8]
	<i>p</i>	0,814	0,151	0,056	0,292
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	1-я	105 [85–110] (98,7 ± 4,0)	100 [91–110] (101,0 ± 4,0)	100 [91–110]	104 [89–115] (102,9 ± 3,8)
	2-я	117 [104–120] (112,5 ± 4,0)	101 [93–123] (107,3 ± 5,5)	99 [90–116] (103,7 ± 5,4)	101 [87–112] (100,0 ± 4,7)
	<i>p</i>	0,021	0,479	0,965	0,595
ЦВД, мм рт. ст.	1-я	8,0 [6,3–11,8] (8,9 ± 0,8)	8,0 [5,0–10,0] (8,00 ± 0,97)	7,0 [5,2–8,7] (7,20 ± 0,73)	8,0 [6,5–9,5] (8,0 ± 0,58)
	2-я	10,0 [9,0–10,8] (9,9 ± 0,8)	10,0 [9,0–10,5] (9,9 ± 0,76)	11,5 [9,5–12,0] (11,10 ± 1,04)	12,5 [9,0–14,0] (12,7 ± 1,5)
	<i>p</i>	0,356	0,145	0,005	0,0025
Доза НЭ, мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	1-я	0,2 [0,2–0,4]	0,2 [0,19–0,40]	0,2 [0,15–0,35]	0,2 [0,10–0,27]
	2-я	0,3 [0,20–1,18]	0,4 [0,2–0,83]	0,5 [0,45–0,60]	0,5 [0,4–0,6]
	<i>p</i>	0,159	0,203	0,023	0,007
ВИИ, у. е.	1-я	22,0 [20,5–38,3]	25,0 [12,3–41,1]	20,0 [9,7–29,5]	22,0 [12,0–28,5]
	2-я	30,0 [30,0–128,4]	30,0 [20,0–65,0]	57,5 [46,2–61,5]	55,9 [47,5–80,0]
	<i>p</i>	0,140	0,395	0,006	0,005
АД <sub>ср</sub> /доза НЭ, у. е.	1-я	265,0 [233,3–476,2]	311,6 [181,2–376,4]	418,2 [207,4–568,4]	442,4 [300,0–850,0]
	2-я	270,0 [47,3–342,4]	201,2 [85,3–432,4]	145,2 [129,0–227,5]	146,0 [122,3–217,8]
	<i>p</i>	0,606	0,208	0,007	0,007
Лактатемия, моль/л	1-я	1,5 [1,2–1,9]	1,4 [1,2–1,6]	1,1 [0,9–1,8]	1,1 [0,9–1,2]
	2-я	1,9 [1,3–2,4]	1,95 [1,8–2,9]	2,4 [2,2–3,3]	2,4 [1,9–2,7]
	<i>p</i>	0,415	0,123	0,040	0,018
SOFA, баллы	1-я	9,0 [8,0–10,0] (8,3 ± 0,6)	8,0 [8,0–10,5] (8,9 ± 0,56)	7,0 [6,0–9,0] (7,4 ± 0,4)	6,0 [6,0–8,0] (6,8 ± 0,4)
	2-я	11,0 [9,5–12,0] (10,8 ± 0,5)	11,0 [10,0–12,0] (11,0 ± 0,4)	11,0 [10,0–11,8] (10,8 ± 0,5)	11,5 [10,0–13,0] (11,4 ± 0,7)
	<i>p</i>	0,006	0,01	< 0,0001	< 0,0001

мальны: в 1-й группе были ниже ЧСС и оценка по SOFA. На II этапе сохранялось только отличие в уровне SOFA. После окончания инфузии инодилатора (этапы III и IV) у больных 1-й группы становились ниже ЦВД, доза НЭ, ВИИ, отношение АД<sub>ср</sub>/доза НЭ и лактатаemia. Сохранялось отличие в оценке по SOFA. Значимых поэтапных изменений всех изученных показателей в обеих группах не было ( $p > 0,05$  при всех сравнениях).

Перед введением инодилатора у больных 1-й группы регистрировали более высокое ИОПСС (табл. 2), кроме того, прослеживалась выраженная тенденция к меньшим значениям ПСОП. Отличий в значениях других параметров ЦГД не было. На последующих этапах не было межгрупповых отличий в интегральных показателях насосной функции сердца (СИ, ПСОП, ИМС), а также в уровне ИУО и ИОПСС. На II и III этапах регистрировали отличия в значениях ИГКДО. Вместе с тем после введения левосимендана (этапы III и IV) в 1-й группе становились значимо выше ГФИС и ИФС.

Дополнительный анализ показал, что прирост СИ к IV этапу в 1-й группе составил 82,0% по отношению к I этапу ( $p < 0,0001$ ), а во 2-й – 48,8% ( $p = 0,003$ ). При статистически не различавшейся в группах ( $p = 0,13$ ) степени прироста СИ динамика показателей, характеризующих эффективность работы сердца (ГФИС и ИФС), имела отчетливые отличия (рис. 1). У больных 1-й группы значимо возрастали: ГФИС – начиная с III этапа, ИФС – начиная со II этапа. Во 2-й группе значимых поэтапных изменений обоих показателей не было.

Уровень NT-proBNP до введения левосимендана в обеих группах был резко повышен и значимо не отличался, хотя и прослеживалась тенденция к большему уровню во 2-й группе (рис. 2). После инфузии инодилатора динамика маркера напряжения миокарда была разнонаправленной: в 1-й группе он значимо снижался, а во 2-й повышался, достигая крайне высоких значений.

Предикторами летального исхода (табл. 3) у больных, получивших левосимендан, были оценка

**Таблица 2. Показатели ЦГД у выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) больных с сепсисом, получивших левосимендан**

**Table 2. CHD indices in survivors (Group 1) and non-survivors (Group 2) with sepsis treated with levosimendan**

Показатели	Группы	Значения показателей на этапах исследования			
		до инфузии (1)	12 ч инфузии (2)	конец инфузии (3)	сутки после инфузии (4)
СИ, л/(мин · м <sup>2</sup> )	1-я	2,25 [1,94–3,26]	3,35 [2,22–4,24] (3,50 ± 0,33)	3,9 [3,21–4,52] (3,85 ± 0,28)	4,06 [2,86–5,12]
	2-я	2,4 [2,23–2,86]	2,9 [2,34–4,59] (3,60 ± 0,45)	3,6 [2,66–4,24] (3,55 ± 0,31)	3,6 [2,8–4,29]
	$p$	0,678	0,991	0,479	0,246
ПСОП, %	1-я	48,1 [43,3–58,2] (50,5 ± 4,1)	82,3 [62,5–96,6] (81,5 ± 6,5)	75,8 [73,0–81,8] (77,8 ± 4,4)	81,0 [73,0–91,9] (83,3 ± 5,0)
	2-я	70,1 [53,2–77,8] (66,0 ± 4,5)	68,8 [62,0–80,0] (69,1 ± 3,8)	77,5 [58,0–103,7] (82,7 ± 8,2)	72,1 [65,7–90,1] (79,1 ± 5,8)
	$p$	0,058	0,592	0,918	0,484
ИМС, Вт/м <sup>2</sup>	1-я	0,337 [0,258–0,492] (0,390 ± 0,04)	0,718 [0,506–0,875] (0,747 ± 0,073)	0,720 [0,553–0,899] (0,696 ± 0,056)	0,767 [0,536–0,952] (0,788 ± 0,064)
	2-я	0,369 [0,274–0,513] (0,387 ± 0,040)	0,629 [0,400–0,746] (0,651 ± 0,092)	0,513 [0,423–0,751] (0,593 ± 0,074)	0,716 [0,448–0,760] (0,624 ± 0,059)
	$p$	0,960	0,421	0,273	0,164
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	1-я	21,0 [20,1–38,0]	31,0 [25,4–42,0] (35,3 ± 3,4)	38,0 [29,5–43,0]	37,5 [29,0–45,0]
	2-я	25,6 [21,1–30,9]	32,9 [29,2–45,5] (36,3 ± 3,8)	37,0 [27,5–43,9]	30,8 [24,0–43,4]
	$p$	0,856	0,853	0,925	0,155
ИОПСС, дин · с · см <sup>5</sup> · м <sup>2</sup>	1-я	1 950 [1 684–2 509] (1 950 ± 219)	1 850 [1 433–2 271] (1 907 ± 184)	1 671 [1 419–2 038] (1 754 ± 131)	1 750 [1 458–2 170] (1 889 ± 178)
	2-я	1 500 [1 465–1 700] (1 577 ± 44)	1 600 [1 469–1 906] (1 714 ± 106)	1 556 [1 221–1 959] (1 751 ± 158)	1 642 [1 537–1 868]
	$p$	0,006	0,521	0,690	0,723
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	1-я	686 [618–800] (675 ± 39)	701 [629–785] (686 ± 32)	693 [613–740] (688 ± 28)	717,0 [657,0–978,5]
	2-я	745 [690–800] (740 ± 29)	850 [773–912] (855 ± 61)	870 [779–961] (905 ± 58)	854,5 [815,0–900,0]
	$p$	0,258	0,012	0,0009	0,155
ГФИС, %	1-я	15,3 [12,2–22,2]	20,2 [15,3–26,0] (20,5 ± 1,7)	22,8 [21,2–26,7]	20,9 [16,9–27,4] (22,2 ± 2,1)
	2-я	14,2 [11,1–14,8]	15,7 [13,6–19,2] (13,6 ± 1,5)	14,7 [11,9–20,7]	13,9 [11,1–19,7] (14,9 ± 1,4)
	$p$	0,139	0,169	0,015	0,019
ИФС, мин <sup>-1</sup>	1-я	3,7 [2,8–5,3]	4,7 [3,9–6,3] (5,10 ± 0,46)	6,2 [4,75–7,70]	5,9 [4,9–6,7] (5,90 ± 0,48)
	2-я	3,2 [3,0–3,4]	3,8 [2,7–5,7] (4,10 ± 0,47)	3,4 [2,95–4,30]	4,3 [3,2–4,8] (4,00 ± 0,29)
	$p$	0,337	0,142	0,003	0,009

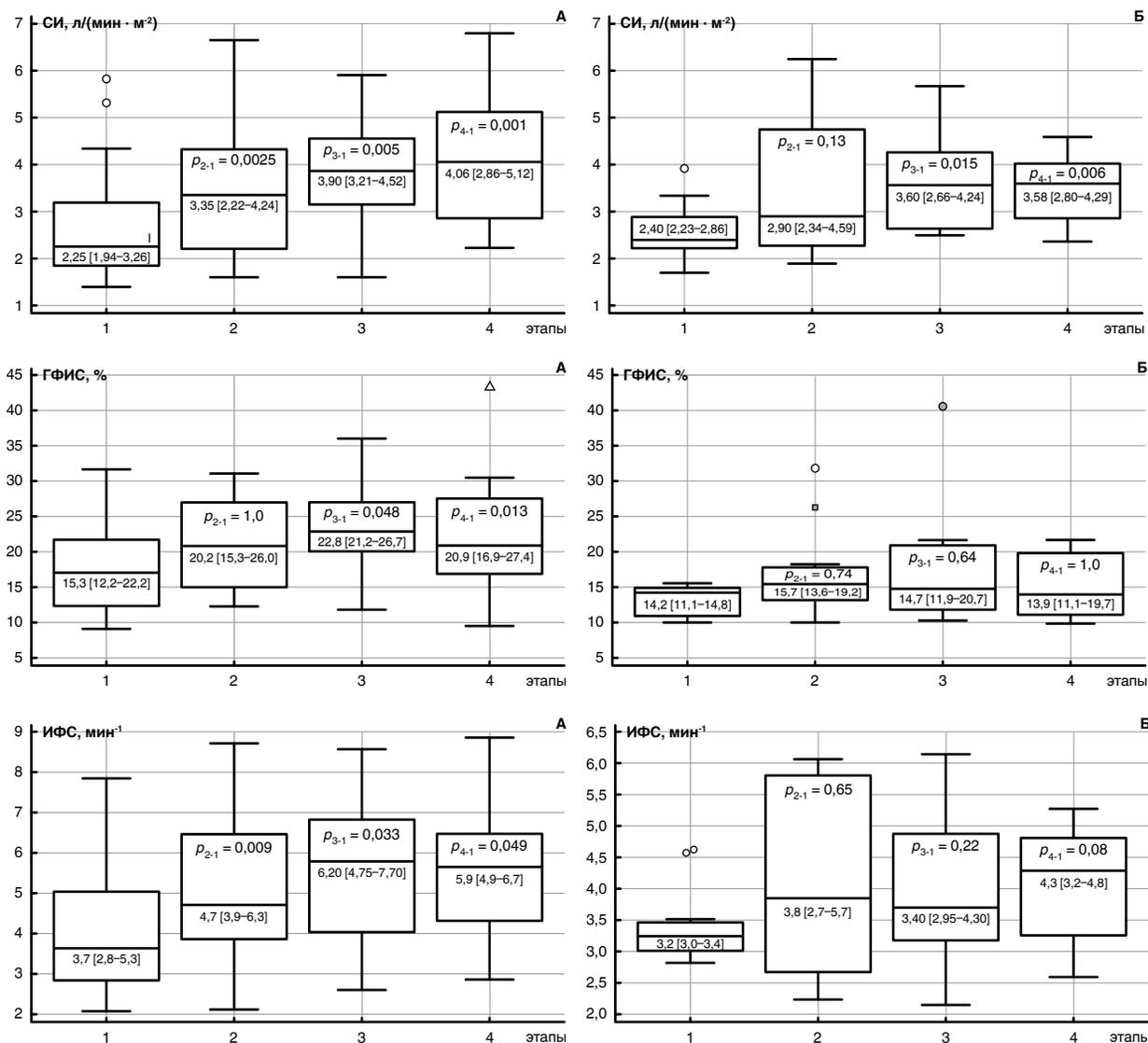


Рис. 1. Поэтапная динамика СИ, ГФИС и ИФВ в 1-й (А) и 2-й (Б) группах.

Примечание: *p* – значимость поэтапных отличий по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони

Fig. 1. Stepwise changes of CI, GHEF and CFI in Group 1 (A) and Group 2 (B).

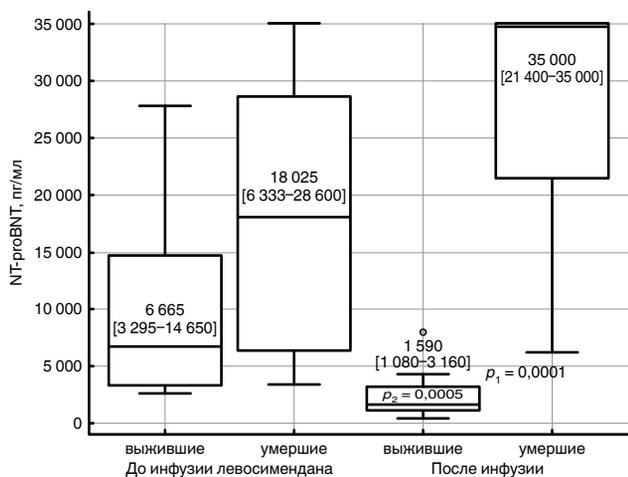
Note: *p* – the significance of the stepwise differences according to the Wilcoxon test with the Bonferroni correction

по шкалам АРАСНЕ II и SOFA, ЧСС и ИОПСС до начала инфузии кальциевого сенситайзера. Ни один другой параметр не указывал на высокий риск летальности. Дискриминационная способность оценки по АРАСНЕ II соответствовала модели отличного качества (рис. 3): ППК 0,906 (95%-ный ДИ 0,735–0,983;  $p < 0,0001$ ). На риск летальности указывало ПЗ АРАСНЕ II  $> 19$  баллов с чувствительностью 90,9% и специфичностью 94,1%. ППК оценки по SOFA (рис. 4) составила 0,805 (95%-ный ДИ 0,612–0,929;  $p = 0,0002$ ) и указывала на очень хорошее качество модели. ПЗ  $> 9$  баллов дискриминировало наблюдения с летальным исходом с чувствительностью 72,7% и специфичностью 70,6%. Дискриминационная способность ЧСС соответствовала модели хорошего качества (рис. 5): ППК 0,755 (95%-ный ДИ 0,561–0,894;  $p = 0,0095$ ). На риск летальности указывало ПЗ ЧСС  $> 114$  мин<sup>-1</sup> с чувствительностью 58,3% и специфичностью 88,2%. ПЗ с более высокой чувстви-

стью, а также с лучшим балансом чувствительности и специфичности не было. ИОПСС обеспечивала модель очень хорошего качества (рис. 6): ППК 0,806 (95%-ный ДИ 0,618–0,929;  $p = 0,001$ ). На риск летальности указывало ПЗ ИОПСС  $\leq 1700$  дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup> с достаточно сбалансированными удовлетворительными чувствительностью и специфичностью – 82,3 и 75,0%.

### Обсуждение

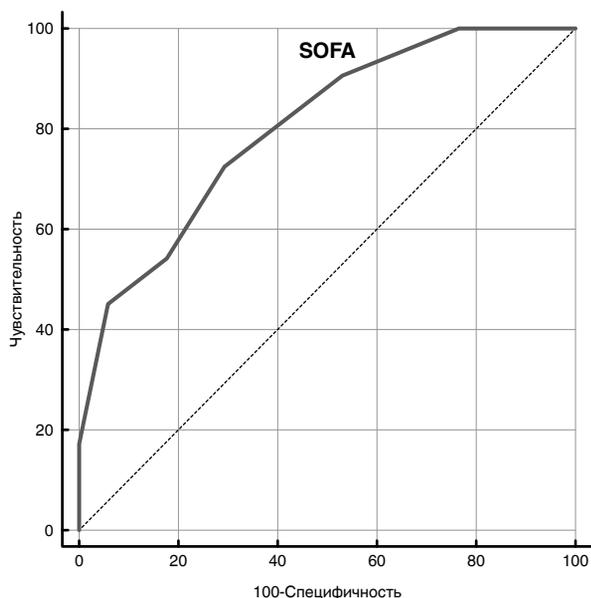
Прежде всего отметим, что до настоящего времени общепринятые показания к назначению левосимендана при сепсисе не актуализированы. Препарат используют у больных с варьирующей фракцией изгнания левого желудочка (ЛЖ) и различным уровнем СИ, от нормального до критически сниженного ( $< 2,2$  л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup>) [11, 18]. Вместе с тем миокардиальная дисфункция при сепсисе может



**Рис. 2.** Динамика NT-proBNP у выживших и умерших больных, получивших левосимендан. Примечание:  $p_1$  – значимость межгрупповых отличий по критерию Манна – Уитни;  $p_2$  – значимость поэтапных отличий по критерию Вилкоксона

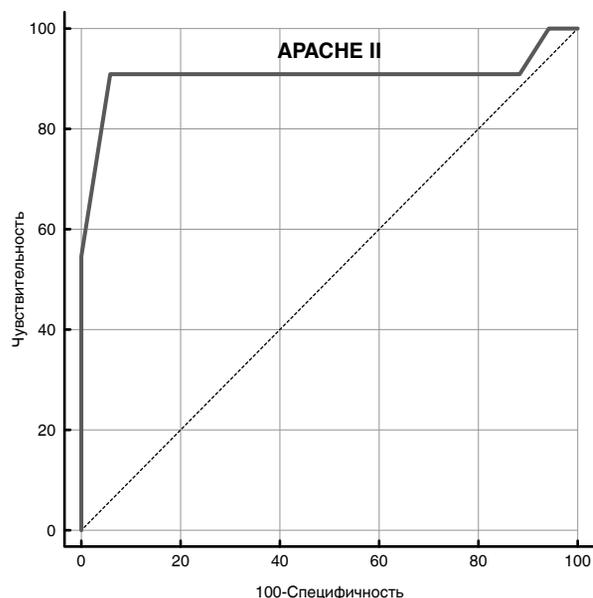
**Fig. 2.** Changes in NT-proBNP level in survivors and non-survivors treated with levosimendan. Note:  $p_1$  – significance of intergroup differences according to the Mann-Whitney test;  $p_2$  – significance of stepwise differences according to the Wilcoxon test

«маскироваться» за счет снижения постнагрузки [20, 30]. Это усложняет оценку реального соотношения дистрибутивных и кардиогенных механизмов нарушений ЦГД и, соответственно, корректное определение показаний к использованию инодилатора.



**Рис. 4.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность оценки по шкале SOFA в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

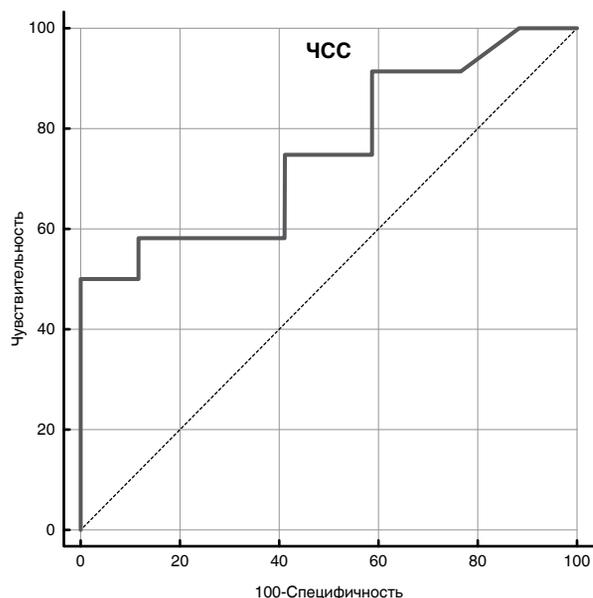
**Fig. 4.** ROC-curve reflecting the separating power of the score on the SOFA scale in relation to mortality in patients treated with levosimendan



**Рис. 3.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность оценки по шкале APACHE II в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

**Fig. 3.** ROC-curve reflecting the separation power of the APACHE II score for mortality in patients treated with levosimendan

Трудности в оценке функции миокарда при сниженной постнагрузке обусловили интерес исследователей к показателю ПСОП, значения которого  $\leq 80\%$ , по их мнению, указывают на латентные нарушения сократимости [38]. Выполненное в дальнейшем исследование подтвердило, что ПСОП  $\leq 80\%$  является ранним предиктором

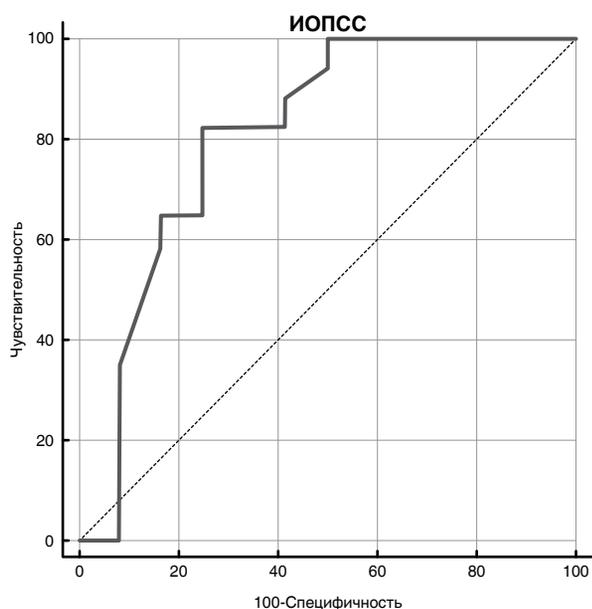


**Рис. 5.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность ЧСС в отношении летальности у больных, получивших левосимендан

**Fig. 5.** ROC-curve reflecting the separation power of heart rate in relation to mortality in patients treated with levosimendan

**Таблица 3.** Потенциальные независимые предикторы неблагоприятного исхода сепсиса у больных, получивших левосимендан**Table 3.** Potential independent predictors of the unfavorable outcome of sepsis, In patients treated with levosimendan

Показатели	ОШ	95%-ный ДИ	p
Пол	3,1429	0,3060–32,2795	0,335
Возраст	1,0484	0,9912–1,1090	0,099
APACHE II	1,6104	1,1034–2,3506	0,013
SOFA	1,9555	1,1215–3,4096	0,018
ПКТ	0,9690	0,9229–1,0173	0,205
АД <sub>ср</sub>	1,0060	0,9649–1,0489	0,778
ЧСС	1,0702	1,0023–1,1426	0,043
ЦВД	1,0873	0,8132–1,4539	0,572
АД <sub>ср</sub> /доза НА	0,9988	0,9937–1,0040	0,653
Лактатемия	0,8061	0,3725–1,7446	0,566
SOFA	1,1389	0,8174–1,5876	0,442
ПКТ	0,9690	0,9229–1,0173	0,205
СИ	1,4537	0,6783–3,1155	0,336
ПСОП	1,0578	0,9990–1,1200	0,059
ИМС	0,994	0,9924–1,0065	0,875
ИУО	1,0397	0,9680–1,1167	0,286
ИОПСС	0,9969	0,9940–0,9998	0,035
ИГКДО	1,0045	0,9976–1,0114	0,201
ГФИС	1,0317	0,9092–1,1706	0,629
ИФС	1,0540	0,6468–1,7176	0,833
NT-proBNP	1,0001	1,0000–1,0002	0,101

**Рис. 6.** ROC-кривая, отражающая разделительную способность ИОПСС в отношении летальности у больных, получивших левосимендан**Fig. 6.** ROC-curve reflecting the separating power of total peripheral vascular resistance index in relation to lethality in patients treated with levosimendan

летального исхода сепсиса, в том числе у больных со значениями СИ, находящимися в пределах физиологической нормы [2]. Исходя из этих сообра-

жений, посчитали возможным оценить гемодинамические и клинические эффекты левосимендана в группах выживших и умерших больных со сниженным ПСОП.

Частота артериальной гипотензии и тахикардии, а также собственно тахикардии у обследованных нами больных с сепсисом, получавших левосимендан, оказалась выше, чем общая частота этих побочных эффектов (13,5%) в исследовании LeoPARDS [18]. Вместе с тем авторы сообщают, что частота тахиаритмии при использовании левосимендана в практике ОРИТ может достигать 21%, а при сочетанном назначении инодилатора и вазопрессора (НЭ) – 41% [13], что вполне соответствует нашим данным.

Развитие артериальной гипотензии является хорошо известным побочным эффектом левосимендана [17, 26, 33]. Вазодилатирующий эффект препарата имеет сложный комплексный механизм, в значимой степени обусловленный влиянием на калиевые каналы ( $K^+$ -каналы) сарколеммы гладкомышечных клеток сосудистой стенки с развитием их гиперполяризации и миорелаксации [26, 27]. Наиболее изучена активация под влиянием левосимендана АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, показана также роль активации потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов и кальций-регулируемых  $K^+$ -каналов большого тока [10, 17]. Обсуждают ряд других механизмов. Инодилатор может влиять на вазодилатацию, обусловленную оксид азота-зависимыми процессами

с участием циклического гуанозин-монофосфата и протеинкиназы G, а также повышением активности протеинкиназы A за счет ингибирования фосфодиэстеразы III [17]. Значимый вклад в развитие артериальной гипотензии при введении левосимендана может вносить выраженная венодилатация, снижающая приток крови к сердцу [10].

Механизм тахикардии, осложняющий в ряде наблюдений введение левосимендана, также может быть обусловлен влиянием на активность ионных каналов. Усиление ионных токов через АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы и потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа изменяют электрофизиологические процессы в миокарде – укорачивают рефрактерный период и продолжительность потенциала действия [16]. На возможный положительный хронотропный эффект инодилатора указывают многие исследователи [12, 17, 26, 27]. Очевидно, вполне обоснован интерес клиницистов к совместному применению левосимендана и бета-адреноблокаторов, в том числе у больных с сердечной недостаточностью и сепсисом [14]. Однако данные о частоте тахикардии на фоне инфузии препарата значимо варьируются.

Отсутствие значимых поэтапных изменений общеклинических и стандартных гемодинамических показателей в результате инфузии левосимендана продемонстрировано в ряде исследований [11, 18, 24]. Вместе с тем выполненный анализ показал, что после введения кальциевого сенситайзера показатели, характеризующие использование симпатомиметиков (доза НЭ, ВИИ,  $AD_{cp}$ /доза НЭ) у выживших больных, начинали отличаться от значений в группе умерших, что свидетельствовало о поддержании АД за счет меньшей интенсивности симпатомиметической терапии. Кроме того, появление межгрупповых отличий в уровне ЦВД и лактаемии также могло указывать на более выраженное улучшение функции сердца у выживших больных. При этом значения ИГКДО, находившиеся в обеих группах в пределах нормы, хотя и отличавшиеся на отдельных этапах, указывали на практически нормальный уровень волеми [3].

Отчетливое улучшение сократимости миокарда под влиянием левосимендана у больных с сепсисом и септическим шоком продемонстрировано в ряде целенаправленных исследований и метаанализов [11, 23, 24]. Показано, что инфузия препарата сопровождается увеличением СИ [9, 11, 23], повышением ФИ [11, 24] и индекса ударной работы ЛЖ [23], а также уменьшением конечно-диастолического объема ЛЖ [24] и снижением уровня лактаемии [9, 11, 23]. Однако улучшение насосной функции сердца после введения левосимендана не снижает реанимационную и отдаленную летальность, в том числе при сравнении с добутамином [9, 11, 18, 23].

Можно предположить, что отсутствие влияния на летальность в обширных исследованиях обусловлено, во-первых, индивидуальными особенностями гемодинамических эффектов кальциевого сенситайзера у отдельных больных, во-вторых, различ-

ным вкладом миокардиальной депрессии в общую тяжесть состояния больных.

В основе действия левосимендана лежит сенсбилизация тропонина С к ионам  $Ca^{2+}$ . Препарат связывается с регуляторным доменом  $Ca^{2+}$ -насыщенного тропонина С и стабилизирует конформацию кальций-тропонинового комплекса, ингибируя эффекты тропонина I. В результате увеличивается скорость образования актин-миозиновых мостиков и замедляется скорость их диссоциации [17, 26, 27]. При сепсисе возможна значимая вариабельность исходной (до введения препарата) чувствительности тропонина С к  $Ca^{2+}$  [19]: при легком течении сепсиса чувствительность миофиламентов миокарда к  $Ca^{2+}$  снижается за счет гиперфосфорилирования тропонина I, а при тяжелом – повышается вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов. Фармакодинамика кальциевого сенситайзера на фоне повышенной чувствительности к ионам  $Ca^{2+}$  до настоящего времени не изучена, в равной степени как и риск побочных эффектов препарата при таких биохимических сдвигах.

Наши данные показали, что у выживших больных выраженный прирост СИ после инфузии левосимендана происходил на фоне стойкого увеличения показателей, характеризующих эффективность насосной функции сердца (ГФИС, ИФС), что совпадает с результатами оценки у больных с сепсисом динамики систолической функции ЛЖ под влиянием этого препарата [11, 23, 24].

При септической кардиомиопатии уменьшение СИ, снижение ФИ и ударного объема ЛЖ ассоциировано с приростом содержания в крови NT-проBNP [21]. Поэтому значимое снижение у выживших больных исходно повышенного уровня NT-проBNP явилось дополнительным аргументом, подтверждающим отчетливый положительный инотропный эффект инодилатора. У больных 2-й группы, напротив, прогрессирующий прирост концентрации маркера напряжения миокарда являлся явно неблагоприятным прогностическим признаком [5, 41].

При анализе обширных исследований и метаанализов остается не вполне ясным вопрос о наличии и выраженности септической кардиомиопатии у больных, получающих левосимендан. Например, в метаанализе [11] объединены исследования, в которых инодилатор назначали больным в тяжелом состоянии с сепсисом и/или септическим шоком, у которых не было целенаправленных исследований функции сердца, а также при ФИ ЛЖ  $\leq 45\%$ ,  $< 45\%$  и  $< 35\%$ ,  $AD_{cp} \geq 65$  и  $< 65$  мм рт. ст. и, наконец, в одной из работ – СИ  $< 2,2$  л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup>. Такая вариабельность показателей перед назначением препарата формально не противоречит современной рекомендации по использованию инотропных агентов при септическом шоке. Показанием к назначению этих лекарственных средств рекомендуют считать не конкретные данные о нарушении сократимости миокарда, а периферическую гипоперфузию,

персистирующую, несмотря на адекватные волемический статус и АД [15]. Это оправдано, учитывая, что описание объективных признаков септической кардиомиопатии значимо варьируется [20, 30, 37]. Кроме того, нет однозначного мнения об оптимальном диагностическом методе, вариантах септической кардиомиопатии и ее количественных характеристиках, обратимости, прогностическом значении и др. В широко известном исследовании LeoPARDS [18], давшем негативный ответ на вопрос о целесообразности назначать левосимендан при сепсисе, в качестве показаний к назначению инодилатора нарушения функции сердца и наличия септической кардиомиопатии вообще не рассматривали, СИ перед началом введения препарата был в норме и не отличался в контрольной группе и группе исследования.

Можно полагать, что в различных группах больных, получавших инодилатор, не только реальная степень нарушений насосной функции сердца, но и вклад этих нарушений в общую тяжесть состояния, а также риск летального исхода существенно варьировались. Поэтому возможность однозначного положительного общеклинического эффекта от применения инодилатора при сепсисе, в том числе по результатам метаанализов, представляется весьма проблематичной. Вместе с тем, по мнению экспертов ведущих клиник, у больных с эхокардиографическими признаками нарушения систолической функции ЛЖ и прогрессирующей гипоперфузией назначение левосимендана вполне оправдано и высокоэффективно [25].

Наряду с вопросом показаний к назначению левосимендана при сепсисе, не менее актуален вопрос о противопоказаниях к этой лечебной мере. Учитывая убедительные экспериментальные данные о повышенной при тяжелом течении сепсиса чувствительности тропонина С к эндогенным ионам  $Ca^{2+}$  [19], можно предположить, что вряд ли целесообразно назначать препарат, в еще большей степени повышающий эту чувствительность, больным с крайне тяжелой полиорганной дисфункцией/недостаточностью, тем более в отсутствие объективных данных о функции миокарда и выраженности септической кардиомиопатии. В качестве дискуссии можно отметить, что у больных с исходно повышенной чувствительностью миофиламентов миокарда к  $Ca^{2+}$  введение левосимендана может привести не столько к улучшению инотропизма, сколько к развитию побочных эффектов. По нашим данным, предикторами летального исхода у больных, получивших инодилатор, была оценка по шкалам APACHE II ( $> 19$  баллов) и SOFA ( $> 9$  баллов), указывающая на выраженную органную дисфункцию/недостаточность и тяжелое состояние больных.

Официальными противопоказаниями к использованию кальциевого сенситайзера являются артериальная гипотензия, тахикардия и целый ряд нарушений сердечного ритма [17, 33]. При сепсисе нарушения сосудистого тонуса и повышенная ак-

тивность синусового узла являются максимально типичными патофизиологическими изменениями, имеющими комплексный этиопатогенез [6, 22, 42]. Поэтому часто инодилатор вынужденно назначают больным с той или иной степенью снижения сосудистого тонуса и повышения ЧСС. Вместе с тем, по нашим данным, улучшения состояния после инфузии левосимендана не произошло у больных с исходным ИОПСС  $\leq 1\ 700$  дин  $\cdot$  с  $\cdot$  см $^{-5}$   $\cdot$  м $^2$  и/или ЧСС  $> 114$  мин $^{-1}$ , т. е. значимыми нарушениями артериального сосудистого тонуса и тахикардии. Установить в каждом наблюдении точный этиопатогенез этих нарушений и прогнозировать особенности эффектов кальциевого сенситайзера, обладающего выраженным активирующим влиянием на  $K^+$ -каналы сарколеммы, не представляется возможным [17, 26, 27]. Для клинической практики необходимы конкретные ориентиры, указывающие на целесообразность/нецелесообразность лечебной меры. Есть основания рассматривать приведенные значения ИОПСС и/или ЧСС как уровень снижения артериального сосудистого тонуса и тахикардии, создающий противопоказание (относительные, а возможно, и абсолютные) к применению кальциевого сенситайзера в комплексной терапии сепсиса.

Подводя итог обсуждению результатов исследования, рискнем предположить, что после публикации последних согласительных документов по лечению сепсиса следует не полностью отказаться от использования левосимендана «у взрослых с септическим шоком и сердечной дисфункцией при персистирующей гипоперфузии, несмотря на адекватный волемический статус и АД (слабая рекомендация, низкое качество доказательств)» [15], а продолжать целенаправленные исследования, уточняя показания и противопоказания к назначению этого инодилатора с уникальным механизмом действия, который может быть максимально эффективен в ряде клинических ситуаций.

Выполненное исследование имеет ряд ограничений: оно является одноцентровым ретроспективным, в анализ включено ограниченное число наблюдений, левосимендан был назначен больным со сниженным ПСОП, который не является общепризнанным показанием к использованию кальциевого сенситайзера, больные не подвергались эхокардиографическому и/или специальным кардиологическим обследованиям, которые могли бы объективизировать вариант и степень нарушения функции миокарда.

## Заключение

Таким образом, можно констатировать, что у больных с неблагоприятным исходом сепсиса до введения левосимендана была значимо выше оценка по шкалам APACHE II и SOFA, больше ЧСС и ниже ИОПСС. У выживших больных с сепсисом инфузия левосимендана в стандартной дозе

приводила к значимому улучшению общей насосной функции сердца на фоне увеличения ГФИС и ИФС, что сопровождалось снижением уровня NT-proBNP. У умерших больных таких благоприятных изменений ЦГД не происходило, хотя СИ после введения инодилатора увеличивался. После инфузии кальциевого сенситайзера у больных с благоприятным исходом сепсиса становились значимо ниже, чем у остальных, ЦВД, лактаемия и потребность в симпатомиметической вазопрессорной терапии.

Независимыми предикторами летального исхода у больных, получивших левосимендан, являлись оценка по шкале APACHE II > 19 баллов, шкале SOFA > 9 баллов, тахикардия с ЧСС > 114 мин<sup>-1</sup> и уровень ИОПСС ≤ 1 700 дин · с · см<sup>-5</sup> · м<sup>2</sup>.

Целесообразны дальнейшие целенаправленные исследования эффективности левосимендана у больных с септической кардиомиопатией различной тяжести, а также уточнение показаний и противопоказаний к назначению этого кальциевого сенситайзера при сепсисе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Баутин А. Е., Ксендикова А. В., Белопицкий С. С. и др. О возможности использования фармакологических индексов для прогнозирования течения послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 66–74. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.
2. Козлов И. А., Тюрин И. Н., Раутбарт С. А. Ранние гемодинамические предикторы летального исхода абдоминального сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 6–15. doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15.
3. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет. – 2015. – С. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.
4. Ломиворотов В. В., Бобошко В. А. Плеiotропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 14–28. doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28.
5. Тюрин И. Н., Раутбарт С. А., Проценко Д. Н. и др. Биомаркер напряжения миокарда NT-proBNP у больных с абдоминальным сепсисом и септическим шоком // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 65–77. doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77.
6. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – № 9. – P. 840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
7. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials // J. Crit. Care. – 2017. – Vol. 37. – P. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
8. Belletti A., Castro M. L., Silveti S. et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // Br. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 115, № 5. – P. 656–675. doi: 10.1093/bja/aev284.
9. Bhattacharjee S., Soni K. D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Anesth. – 2017. – Vol. 39. – P. 67–72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011.
10. Burkhoff D., Rich S., Pollesello P. et al. Levosimendan-induced venodilation is mediated by opening of potassium channels // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 4454–4464. doi: 10.1002/ehf2.13669.
11. Chang W., Xie J. F., Xu J. Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. e019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
12. Conti N., Gatti M., Raschi E. et al. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap // Drug Des. Devel. Ther. – 2021. – Vol. 15. – P. 3391–3409. doi: 10.2147/DDDT.S295214.
13. Cunha G. J. L., Rocha B. M. L., Gomes R. V. et al. Levosimendan with other inotropes or vasopressors: Should you combine them? // Am. J. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 38, № 12. – P. 2723–2726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.059.
14. Dabrowski W., Siwicka-Gieroba D., Piasek E. et al. Successful combination of landiolol and levosimendan in patients with decompensated heart failure // Int. Heart J. – 2020. – Vol. 61, № 2. – P. 384–389. doi: 10.1536/ihj.19-420.
1. Bautin A.E., Ksendikova A.V., Belopetskiy S.S. et al. On the possibility of using pharmacological indices to predict the course of the post-operative period of cardiac surgery. *Vestnik Intensivnoy Terapii Im. A.I. Soltanova*, 2019, no. 2, pp. 66-74. (In Russ.) doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-66-74.
2. Kozlov I.A., Tyurin I.N., Rautbart S.A. Early hemodynamic predictors of lethal outcomes of abdominal sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.) doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-6-15.
3. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. *Invasivny monitoring hemodinamiki v intensivnoy treapii i anesteziiologii*. [Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology]. 2nd ed., Arkhangelsk, Northern State Medical University, 2015, pp. 392. ISBN 978-5-91702-180-5.
4. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A. Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2017, vol. 21, no. 2, pp. 14-28. (In Russ.) doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-14-28.
5. Tyurin I.N., Rautbart S.A., Protsenko D.N. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a biomarker of myocardial stress in abdominal sepsis and septic shock. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 65-77. (In Russ.) doi: 10.21688/1681-3472-2020-1-65-77.
6. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840–851. doi: 10.1056/NEJMra1208623.
7. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care*, 2017, vol. 37, pp. 91–98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
8. Belletti A., Castro M.L., Silveti S. et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth.*, 2015, vol. 115, no. 5, pp. 656–675. doi: 10.1093/bja/aev284.
9. Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.*, 2017, vol. 39, pp. 67–72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011.
10. Burkhoff D., Rich S., Pollesello P. et al. Levosimendan-induced venodilation is mediated by opening of potassium channels. *ESC Heart Fail*, 2021, vol. 8, no. 6, pp. 4454–4464. doi: 10.1002/ehf2.13669.
11. Chang W., Xie J.F., Xu J.Y. et al. Effect of levosimendan on mortality in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. e019338. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019338.
12. Conti N., Gatti M., Raschi E. et al. Evidence and current use of levosimendan in the treatment of heart failure: filling the gap. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2021, vol. 15, pp. 3391–3409. doi: 10.2147/DDDT.S295214.
13. Cunha G.J.L., Rocha B.M.L., Gomes R.V. et al. Levosimendan with other inotropes or vasopressors: Should you combine them? *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, vol. 38, no. 12, pp. 2723–2726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.059.
14. Dabrowski W., Siwicka-Gieroba D., Piasek E. et al. Successful combination of landiolol and levosimendan in patients with decompensated heart failure. *Int. Heart J.*, 2020, vol. 61, no. 2, pp. 384–389. doi: 10.1536/ihj.19-420.

15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Crit. Care Med.* 2021. – Vol. 49, № 11. – P. e1063–e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
16. Frommeyer G., Kohnke A., Ellermann C. et al. Experimental evidence for a severe proarrhythmic potential of levosimendan // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 228. – P. 583–587. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.251.
17. Glinka L., Mayzner-Zawadzka E., Onichimowski D. et al. Levosimendan in the modern treatment of patients with acute heart failure of various aetiologies // *Arch. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 296–303. doi: 10.5114/aoms.2018.77055.
18. Gordon A. C., Perkins G. D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 17. – P. 1638–1648. doi: 10.1056/NEJMoa1609409.
19. Hobai I. A., Edgecomb J., LaBarge K. et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy // *Shock.* – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 3–15. doi: 10.1097/SHK.0000000000000261.
20. Hollenberg S. M., Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 424–434. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 73, № 7. – P. e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kumar A., Krieger A., Symeonides S. et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 485–511. doi: 10.1053/jcan.2001.25003.
23. Liu D. H., Ning Y. L., Lei Y. Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 20333. doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Morelli A., De Castro S., Teboul J. L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression // *Int. Care Med.* – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 638–644. doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
25. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4. PMID: 30231909.
26. Nieminen M. S., Fruhwald S., Heunks L. M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development // *Heart Lung Vessel.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 227–245. PMID: 24364017 PMCID: PMC3868185.
27. Pathak A., Lebrin M., Vaccaro A. et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 341–349. doi: 10.1111/jcpt.12067.
28. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F. et al. Levosimendan in critical illness: a literature review // *J. Clin. Med. Res.* 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 75–85. doi: 10.14740/jocmr1702w.
29. Pinto B. B., Rehberg S., Ertmer C. et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 168–177. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f43c56.
30. Ravikumar N., Sayed M. A., Poonsuph C. J. et al. Septic cardiomyopathy: from basics to management choices // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. – Vol. 46, № 4. – P. 100767. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767.
31. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Int. Care Med.* – 2017. – Vol. 43, № 3. – P. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Sato R., Ariyoshi N., Hasegawa D. et al. Effects of inotropes on the mortality in patients with septic shock // *J. Int. Care Med.* – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 211–219. doi: 10.1177/0885066619892218.
33. Scheeren T. W. L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock // *Ann. Int. Care.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21. doi: 10.1186/s13613-021-00806-8.
34. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. National Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. – PMID: 27441326.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
36. Torraco A., Carrozzo R., Piemonte F. et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial // *Biochimie.* – 2014. – Vol. 102. – P. 166–173. doi: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.
37. Wang J., Wang X. T., Liu D. W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2020. – Vol. 133, № 18. – P. 2205–2211. doi: 10.1097/CM9.0000000000000929.
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit. Care Med.*, 2021, vol. 49, no. 11, pp. e1063–e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
16. Frommeyer G., Kohnke A., Ellermann C. et al. Experimental evidence for a severe proarrhythmic potential of levosimendan. *Int. J. Cardiol.*, 2017, vol. 228, pp. 583–587. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.251.
17. Glinka L., Mayzner-Zawadzka E., Onichimowski D. et al. Levosimendan in the modern treatment of patients with acute heart failure of various aetiologies. *Arch. Med. Sci.*, 2019, vol. 17, no. 2, pp. 296–303. doi: 10.5114/aoms.2018.77055.
18. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 17, pp. 1638–1648. doi: 10.1056/NEJMoa1609409.
19. Hobai I.A., Edgecomb J., LaBarge K. et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock*, 2015, vol. 43, no. 1, pp. 3–15. doi: 10.1097/SHK.0000000000000261.
20. Hollenberg S.M., Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, vol. 18, no. 6, pp. 424–434. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2.
21. Kakoullis L., Giannopoulou E., Papachristodoulou E. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2019, vol. 73, no. 7, pp. e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>.
22. Kumar A., Krieger A., Symeonides S. et al. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2001, vol. 15, no. 4, pp. 485–511. doi: 10.1053/jcan.2001.25003.
23. Liu D.H., Ning Y.L., Lei Y.Y. et al. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 20333. doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.
24. Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Int. Care Med.*, 2005, vol. 31, no. 5, pp. 638–644. doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
25. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C. et al. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4. PMID: 30231909.
26. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 227–245. PMID: 24364017 PMCID: PMC3868185.
27. Pathak A., Lebrin M., Vaccaro A. et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2013, vol. 38, no. 5, pp. 341–349. doi: 10.1111/jcpt.12067.
28. Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F. et al. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J. Clin. Med. Res.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 75–85. doi: 10.14740/jocmr1702w.
29. Pinto B. B., Rehberg S., Ertmer C. et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 168–177. doi: 10.1097/ACO.0b013e3282f43c56.
30. Ravikumar N., Sayed M.A., Poonsuph C.J. et al. Septic cardiomyopathy: from basics to management choices. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2021, vol. 46, no. 4, pp. 100767. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767.
31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Int. Care Med.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Sato R., Ariyoshi N., Hasegawa D. et al. Effects of inotropes on the mortality in patients with septic shock. *J. Int. Care Med.*, 2021, vol. 36, no. 2, pp. 211–219. doi: 10.1177/0885066619892218.
33. Scheeren T.W.L., Bakker J., Kaufmann T. et al. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann. Int. Care*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 21. doi: 10.1186/s13613-021-00806-8.
34. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. National Guideline Centre (UK). London, National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016 Jul. PMID: 27441326.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.
36. Torraco A., Carrozzo R., Piemonte F. et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial. *Biochimie*, 2014, vol. 102, pp. 166–173. doi: 10.1016/j.biochi.2014.03.006.
37. Wang J., Wang X.T., Liu D.W. et al. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020, vol. 133, no. 18, pp. 2205–2211. doi: 10.1097/CM9.0000000000000929.

38. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100, № 8. – P. 661–668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
39. Wilkman E., Kaukonen K. M., Pettilä V. et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 431–442. doi: 10.1111/aas.12056.
40. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 908–913. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
41. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 1. – P. 44–58. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>.
42. Zorn-Pauly K., Pelzmann B., Lang P. et al. Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>* // *Shock.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 655–661. PMID: 18092381.
38. Werdan K., Oelke A., Hettwer S. et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin. Res. Cardiol.*, 2011, vol. 100, no. 8, pp. 661–668. doi: 10.1007/s00392-011-0292-5.
39. Wilkman E., Kaukonen K.M., Pettilä V. et al. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2013, vol. 57, no. 4, pp. 431–442. doi: 10.1111/aas.12056.
40. Zangrillo A., Putzu A., Monaco F. et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J. Crit. Care.* 2015, vol. 30, no. 5, pp. 908–913. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017.
41. Zhang Y., Khalid S., Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J. Int. Med. Res.*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 44–58. <https://doi.org/10.1177/0300060518793791>.
42. Zorn-Pauly K., Pelzmann B., Lang P. et al. Endotoxin impairs the human pacemaker current *I<sub>f</sub>*. *Shock*, 2007, vol. 28, no. 6, pp. 655–661. PMID: 18092381.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»,  
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.

**Тюрин Игорь Николаевич**

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.  
E-mail: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)

**Проценко Денис Николаевич**

кандидат медицинских наук, главный врач.  
E-mail: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)

**Козлов Игорь Александрович**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФУВ.  
29110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.  
Тел.: +7 (495) 631–04–55.  
E-mail: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Kommunarka Moscow  
Multidisciplinary Clinical Center,  
7, Kasatkin St.,  
Moscow, 129301.*

**Igor N. Tyurin**

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.  
Email: [tyurin.dti@yandex.ru](mailto:tyurin.dti@yandex.ru)*

**Denis N. Protsenko**

*Candidate of Medical Sciences, Head Physician.  
Email: [ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru](mailto:ProtsenkoDN@zdrav.mos.ru)*

**Igor A. Kozlov**

*M.F. Vladimirsky Moscow  
Regional Research Clinical Institute,  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Professor of Anesthesiology and Intensive,  
Faculty of Medical Professional Development.  
61/2, Schepkina St., Moscow, 29110.  
Phone: +7 (495) 631–04–55.  
Email: [iakozlov@mail.ru](mailto:iakozlov@mail.ru)*