



Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra

А. В. ГОЛОМИДОВ¹, А. А. ЗАДВОРНОВ², А. В. ИВАНОВА³, О. Г. КРЮЧКОВА¹, Е. В. ГРИГОРЬЕВ³, В. Г. МОЗЕС⁴, К. Б. МОЗЕС¹

¹ Кузбасская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, г. Кемерово, РФ

² Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова, г. Кемерово, РФ

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

⁴ Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема интенсивной терапии шока различной этиологии в неонатологии остается актуальной. Анатомо-физиологические особенности сердечно-сосудистой системы и изменения, которые происходят в течение первых недель жизни у детей, влияют на выбор и дозы препаратов для разрешения критического состояния. Недостатки имеющихся в неонатологии медикаментов для коррекции артериальной гипотензии и шока обусловили поиск новых препаратов для лечения таких пациентов.

Левосимендан – это кардиотоническое средство, повышающее чувствительность сердца к кальцию, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку сердца. В неонатальной практике левосимендан применяется уже более 15 лет, однако отсутствие до настоящего времени крупных исследований, оценивающих его эффективность и безопасность у новорожденных, существенно ограничивают его использование. Несколько исследований демонстрировали положительное влияние препарата на церебральную, системную перфузию и оксигенацию у новорожденных с синдромом низкого сердечного выброса, безопасность, низкую частоту побочных эффектов и снижение времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных детей после коррекции пороков сердца и у новорожденных, перенесших асфиксию. Однако большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями либо низким качеством дизайна исследования.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о хорошем потенциале препарата в качестве средства инотропной поддержки, однако отсутствуют убедительные данные о влиянии левосимендана на выживаемость новорожденных, находящихся в критическом состоянии.

Ключевые слова: новорожденные, левосимендан, синдром полиорганной недостаточности, шок, артериальная гипотония

Для цитирования: Голомидов А. В., Задворнов А. А., Иванова А. В., Крючкова О. Г., Григорьев Е. В., Мозес В. Г., Мозес К. Б. Левосимендан в педиатрической и неонатальной практике – Pro и Contra // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 84–93. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.

Levosimendan in pediatric and neonatal practice – Pro and Contra

A. V. GOLOMIDOV, A. A. ZADVORNOV, A. V. IVANOVA, E. V. GRIGORIEV, O. G. KRYUCHKOVA, V. G. MOSES, K. B. MOSES

¹ Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev, Kemerovo, Russia

² Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital named after Y. A. Atamanov, Kemerovo, Russia

³ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

⁴ Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of intensive shock therapy of various etiologies in neonatology remains relevant. Anatomical and physiological features of the cardiovascular system and changes that occur during the first weeks of life in children affect the choice and dose of drugs to resolve a critical condition. The shortcomings of medications available in neonatology for the correction of arterial hypotension and shock led to the search for new drugs for the treatment of such patients.

Levosimendan is a cardiotonic agent that increases the sensitivity of the heart to calcium, has a positive inotropic and vasodilatory effect, reducing preload and postload of the heart. Levosimendan has been used in neonatal practice for more than 15 years, but the lack of major studies to date evaluating its effectiveness and safety in newborns significantly limits its use. Several studies have demonstrated a positive effect of the drug on cerebral, systemic perfusion and oxygenation in newborns with low cardiac output syndrome, safety, low frequency of side effects and reduced time spent in the intensive care unit for newborns after correction of heart defects and in newborns who have suffered asphyxia. However, most of the published results of the clinical use of levosimendan in neonatology are limited to a few observations or poor quality of the study design.

The available literature data indicate a good potential of the drug as a means of inotropic support, however, there is no convincing data on the effect of levosimendan on the survival of newborns in critical condition.

Keywords: newborns, levosimendan, multiple organ failure syndrome, shock, arterial hypotension

For citation: Golomidov A. V., Zadvornov A. A., Ivanova A. V., Grigoriev E. V., Kryuchkova O. G., Moses V. G., Moses K. B. Levosimendan in pediatric and neonatal practice – Pro and Contra. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 3, P. 84–93. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-84-93.

Для корреспонденции:

Александр Владимирович Голомидов
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Golomidov
E-mail: alex_oritn@mail.ru

Введение

Актуальной проблемой интенсивной терапии критического состояния в неонатологии является лечение шока различного генеза. Как и у взрослых, шок у новорожденных может быть обусловлен мно-

жеством причин. Тем не менее, структурные и метаболические аспекты сердечно-сосудистой системы и изменения, которые происходят в течение первых недель жизни у таких пациентов, имеют свои особенности, влияющие на выбор и дозы препаратов для терапии критического состояния (табл. 1) [40].

Таблица 1. Основные причины сердечно-сосудистой недостаточности в неонатальном периоде жизни (С. Е. Schwarz, 2020) [35]

Table 1. The main causes of cardiovascular insufficiency in the neonatal period of life (С. Е. Schwarz, 2020) [35]

Фактор	Возможные гемодинамические нарушения
Незрелый миокард	Снижение сократительной способности миокарда, изменение наполнения, снижение сердечного выброса, снижение эффекта эндогенных и экзогенных катехоламинов
Незрелый сосудистый тонус	Снижение или увеличение системного сосудистого сопротивления (SVR), снижение эффекта действия катехоламинов
Открытый артериальный проток	Патологическое шунтирование крови, зависящее от системного сосудистого сопротивления и легочного сосудистого сопротивления (PVR), измененный сердечный выброс
Сепсис	Влияние на SVR и PVR, нарушение сократимости миокарда, уменьшение ОЦК
Гипоксия	Измененный SVR и PVR, нарушение сократимости миокарда
Лечебная гипотермия у новорожденных	Увеличение SVR, снижение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса
Поражение дыхательной системы, например, респираторный дистресс-синдром, персистирующая легочная гипертензия новорожденного	Высокое PVR, патологическое шунтирование справа налево, гипоксия
Механическая вентиляция легких/пневмоторакс	Уменьшение ОЦК и транспортной способности крови, снижение сердечного выброса

Таблица 2. Основные инотропные и вазопрессорные препараты, используемые в неонатологии для терапии шока [40]

Table 2. The main inotropic and vasopressor drugs used in neonatology for shock therapy [40]

Препарат	Доза	Точка приложения	Эффект
Дофамин	1–4 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Дофаминергические рецепторы 1 и 2 типа	Расширение почечных и брыжеечных сосудов
	4–10 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы	Инотропный эффект
	11–20 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	α1- и α2-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, увеличение SVR, PVR
Добутамин	5–20 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы рецепторы, некоторое влияние на α-адренорецепторы	Инотропный эффект, снижение SVR, увеличивает сердечный выброс
Адреналин	0,02–0,3 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β2-адренорецепторы	Инотропный эффект, снижение SVR
	0,3–1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹ > 1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	β1- и β2-адренорецепторы α1-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, повышение SVR
Норадреналин	0,1–1 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	α1- и α2-адренорецепторы	Вазопрессорный эффект, повышение SVR
Гидрокортизон	1–2,5 мг/кг	Повышение чувствительности к катехоламинам	Четко не определены
Вазопрессин	0,018–0,12 ед·кг ⁻¹ ·ч ⁻¹	Рецепторы к вазопрессину 1 типа	Повышение SVR без вазопрессорного эффекта
Милринон	0,25–0,75 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Ингибитор фосфодиэстеразы III, оказывает влияние на β1 и β2-адренорецепторы	Инодилаторный (комбинация положительной инотропии и вазодилатации) эффект, лузитропный (повышение скорости расслабления миокарда) эффект, повышение сократимости миокарда, снижение SVR
Левосимендан	0,1–0,4 мкг·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹	Множественное действие, включая эффект ингибитора фосфодиэстеразы при более высоких дозах	Инодилаторный эффект, повышение сократительной способности без увеличения потребности миокарда в кислороде

Традиционная практика лечения острой сердечно-сосудистой недостаточности у новорожденных в критическом состоянии включает в себя назначение препаратов с положительным инотропным эффектом, действие которых направлено на увеличение сократительной способности сердца и, соответственно, сердечного выброса (табл. 2).

Исторически самыми распространенными инотропными препаратами являлись катехоламины [1], действие которых было направлено на активацию бета-1-адренорецепторов и увеличение выброса кальция из саркоплазматического ретикулума (кальциевые мобилизаторы). Существенным недостатком катехоламинов инотропного действия является энергетическое истощение кардиомиоцитов,

обусловленное необходимостью обратного захвата избыточного количества кальция АТФ-зависимыми транспортерами, что может привести к прогрессированию сердечной недостаточности и жизнеугрожающим аритмиям. В неонатологии, особенно на фоне незрелости, длительного приема катехоламинов и относительной надпочечниковой недостаточности, меняется экспрессия сердечно-сосудистых адренорецепторов, что может сопровождаться феноменом тахифилаксии.

Недостатки катехоламинов обусловили поиск новых «несимпатомиметических инотропных препаратов», основанный на более глубоком понимании клеточных механизмов сокращения кардиомиоцитов. Первым таким препаратом является амринон,

синтезированный и внедренный в клиническую практику в конце 1970-х и начале 1980-х гг. эффект которого опосредован ингибированием фосфодиэстеразы 3 типа с накоплением циклического АМФ, что усиливает сократимость миокарда. Однако, несмотря на несимпатергическое действие ингибиторов фосфодиэстеразы, их положительный инотропный эффект также сопровождается повышением концентрации кальция в миофибриллярной жидкости, что приводит к неблагоприятным эффектам, сходным с теми, что наблюдаются при применении катехоламинов [6].

В то же время две исследовательские группы под руководствами Каспара Рюгг (Гейдельберг, Германия) и Джона Соларо (Чикаго, США) предложили концепцию инотропных препаратов, действие которых опосредовано не повышением выброса кальция из саркоплазматического ретикула, а увеличением чувствительности к кальцию сократительного аппарата кардиомиоцита, что получило название «кальций-сенситизирующий эффект». Первым синтезированным препаратом был пимобendan, данные о котором были опубликованы в 1984 г. [29].

Спустя несколько лет компанией Орион Фарма (Финляндия) был синтезирован препарат с кальций-сенситизирующими свойствами OR-1259, получивший в последующем название «левосимендан», который позже был внедрен в клиническую практику в странах Европы [31]. Левосимендан – это кардиотоническое средство, повышающее чувствительность миоцитов к кальцию путем связывания с сердечным тропонином С в кальций-зависимом образе, оказывающее положительный инотропный и сосудорасширяющий эффект, снижая преднагрузку и постнагрузку сердца. Увеличение сердечного выброса под действием левосимендана не связано с более высоким потреблением кислорода миокардом, что обычно наблюдается при введении катехоламинов и милринона.

Сегодня левосимендан лицензирован для применения более чем в 60 странах, однако его применение в неонатологии является предметом оживленных дискуссий. Это обусловлено несколькими факторами.

Во-первых, левосимендан разрешен для применения не во всех странах – в США и Канаде продолжаются клинические испытания препарата, так как, по мнению FDA (Food and Drug Administration, США), имеющихся клинических испытаний недостаточно для доказательств его эффективности [24].

Во-вторых, левосимендан показан только для кратковременной терапии острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости поддержания сократительной функции миокарда [27]. Это показание основано на экспертном мнении, закрепленном в консенсусе 2016 г. В то же время вопрос практического применения препарата при других клинических

ситуациях находится пока в процессе накопления научных данных.

В-третьих, препарат не разрешен для применения в детском возрасте и в периоде новорожденности, что осложняет его применение в неонатологии, вынуждая врача делать назначение по принципу «офф-лейбл».

В-четвертых, окончательный ответ на вопрос об эффективности левосимендана в педиатрии и неонатологии может быть получен только после окончания продолжающихся сегодня крупных клинических исследований.

Клиническая эффективность левосимендана

На этапе старта клинических испытаний на взрослых пациентах с острым прогрессирующим течением ХСН левосимендан демонстрировал хорошие результаты по сравнению с другими препаратами, особенно в отношении «суррогатных» показателей, характеризующих функцию сердца [2]. Речь идет, прежде всего, об исследованиях LIDO, RUSSLAN и REVIVE [28]. Основываясь на этих исследованиях, Европейское общество кардиологов включило в 2016 г. препарат в клинические рекомендации по лечению острой сердечной недостаточности и ХСН у пациентов с гипотензией и/или симптомами/признаками гипоперфузии (класс доказательств IIb; уровень доказательности C) [18, 30]. В этом же году было опубликовано экспертное мнение о полезности препарата в острых случаях сердечной недостаточности, осложняющих острый коронарный синдром [27]: левосимендан рекомендован в качестве первой линии лечения для всех пациентов с острой сердечной недостаточностью, принимающих бета-блокаторы и/или у пациентов с низким диурезом на фоне его стимуляции [20, 41]. Несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) также демонстрировали эффективность левосимендана у кардиохирургических пациентов для профилактики синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ) [25, 45].

По мере накопления опыта в литературе начал появляться определенный скепсис в отношении влияния левосимендана на такой ключевой показатель, как выживаемость пациентов, причем это касалось различных клинических ситуаций (табл. 3).

Несколько РКИ, включая исследование SURVIVE (2007 г., сравнение эффективности и безопасности внутривенного введения левосимендана или добутамина у 1327 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, которым требовалась инотропная поддержка) показали отсутствие влияния препарата на выживаемость пациентов [5].

Сразу 3 крупных многоцентровых РКИ, оценивающих применение левосимендана в кардиохирургии – LEVO-CTS (влияние препарата на смертность у кардиохирургических пациентов) [15], СНЕЕТАН (влияние препарата на смертность кардиохирургических пациентов, у которых развился

Таблица 3. Последние исследования эффективности левосимендана у взрослых пациентов и у детей [28]

Table 3. Recent studies on the effectiveness of levosimendan in adult patients in children [28]

Название исследования	Результаты
<i>Взрослые пациенты</i>	
Эффективность левосимендана у пациентов с кардиогенным шоком, осложняющим инфаркт миокарда (2017) [12]	Метаанализ 13 РКИ, 648 пациентов. Вывод – левосимендан положительно влияет на некоторые гемодинамические показатели, но не улучшает выживаемость пациентов. Наблюдалось незначительное снижение смертности в группе левосимендана по сравнению с контрольной группой (RR = 0,82 [0,65;1,01], p = 0,07, I2 = 0%). У пациентов, получавших левосимендан, легочное артериальное давление и конечный систолический объем были значительно снижены, в то время как сердечный индекс, индекс сердечной силы, фракция выброса, среднее артериальное давление и венозная сатурация были значительно увеличены. Не было отмечено различий в показателях SOFA, днях пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в скорости клубочковой фильтрации
Левосимендан против добутамина при сердечной дисфункции, обусловленной сепсисом (2021) [23]	Метаанализ 6 РКИ, 192 пациента. Вывод – левосимендан в сравнении с добутамином не оказывал влияния на выживаемость пациентов. У пациентов, получавших левосимендан, были лучшие показатели сердечного выброса, наблюдалось более выраженное снижение лактата в крови, однако не было различий в смертности в ОРИТ (OR = 0,72 [0,39;1,33]; I2 = 0%, p = 0,99)
Эффективность левосимендана у пациентов с сердечной недостаточностью, осложняющей острый коронарный синдром (2017) [20, 41]	Метаанализ 9 РКИ, 1065 пациентов. По сравнению с плацебо левосимендан значительно снижал летальность и частоту утяжеления состояния у пациентов с СН, однако в сравнении с добутамином статистически значимого положительного эффекта не наблюдалось
Инотропные средства в лечении кардиогенного шока или синдрома низкого сердечного выброса (CHSV) (2018) [35]	Кокрейновский обзор 15 РКИ, большинство из которых были признаны как исследования низкого качества. В части обзоров исследовалась эффективность левосимендана по сравнению с добутамином, эноксимоном или плацебо. Левосимендан по сравнению с добутамином снижал краткосрочную смертность (RR = 0,60, 95% CI 0,37 – 0,95), однако данный эффект не подтверждался при долгосрочном наблюдении. Также статистические погрешности не позволяли сделать вывод об эффективности левосимендана по сравнению с плацебо (RR = 0,48, 95% CI 0,12–1,94) или эноксимоном (RR = 0,50, 95% CI 0,22 – 1,14)
Оценка эффективности и безопасности левосимендана и добутамина при сердечной недостаточности (2021) [18]	Метаанализ 9 РКИ, 2305 пациентов. Применение левосимендана по сравнению с добутамином было связано со снижением смертности в периоде 30 суток (OR = 0,65; 95% CI 0,50 – 0,86; p = 0,002; I2 = 47%) и 180 суток (OR = 0,84; 95% CI: 0,67 – 1,04; p = 0,11; I2 = 36%)
Прерывистая инфузия левосимендана у амбулаторных пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (2021) [9]	Систематический обзор 15 РКИ, 984 пациента с терминальной стадией ХСН, получающие прерывистую инфузию левосимендана. Отмечалось улучшение качества жизни пациентов, однако применение препарата не было связано со снижением смертности (RR = 0,65, 95% CI 0,38 – 1,093, p = 0,10, 6 РКИ, I2 = 0)
Эффективность левосимендана у пациентов с острой сердечной недостаточностью (2018) [47]	Метаанализ 7 РКИ, 257 пациентов, сравнение левосимендана проводилось с дофамином. Применение инотропных препаратов снижало смертность, однако различий между левосименданом и дофамином в показателях смертности не было
Влияние левосимендана на смертность от сепсиса и септического шока (2019) [13]	Метаанализ 20 РКИ, 1467 пациентов. Левосимендан в сравнении с другими инотропными препаратами и плацебо улучшал показатели лактата (VMD = -1,04, 95% CI -1,47–0,60, p < 0,00001), сердечного выброса (VMD = 0,51, 95% CI 0,06 – 0,95, p = 0,02), однако не снижал показатели смертности (RR = 0,90, 95% CI 0,79 – 1,03, p = 0,13)
Применение инотропных препаратов для лечения кардиогенного шока или синдрома низкого сердечного выброса (2020) [42]	Кокрейновский метаанализ 19 РКИ, 2385 пациентов. Оценивалась эффективность левосимендана по сравнению с добутамином (кратковременная смертность: RR = 0,60, 95% CI 0,36 – 1,03; долгосрочная смертность: RR = 0,84, 95% CI 0,63 – 1,13, доказательства низкого качества), эноксимоном (кратковременная смертность: RR = 0,50, 0,22 – 1,14, доказательства крайне низкого качества; долгосрочная смертность: данные отсутствуют) или плацебо (краткосрочная смертность: данные отсутствуют; долгосрочная смертность: RR = 0,55, 95% CI 0,16 – 1,90, доказательства крайне низкого качества). Выводы авторов – в настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих какую-либо специфическую инотропную терапию для снижения смертности у гемодинамически нестабильных пациентов с кардиогенным шоком или CHSV
<i>Педиатрические пациенты</i>	
Применение левосимендана в педиатрической и неонатальной практике (2013)	Обзор 31 исследования, оценивающего эффективность левосимендана у детей разного возраста – от новорожденности до 18 лет. Результаты обзора показали увеличение послеоперационной выживаемости новорожденных с синдромом гипоплазии левых отделов сердца, однако большинство исследований имели малый объем пациентов, что ограничивало их ценность
Применение левосимендана в педиатрической практике при кардиохирургии, хронической сердечной недостаточности, первичных врожденных пороках сердца, сепсисе, сердечной дисфункции, связанной с онкологическими заболеваниями (2015) [38]	Обзор 24 РКИ (623 ребенка). Выводы авторов – в большинстве РКИ отмечалось улучшение эхокардиографических показателей, характеризующих функцию миокарда, уровня лактата, повышение венозной сатурации, но отсутствие влияния на длительность госпитализации и смертность пациентов

Окончание табл. 3

End of Table 3

Название исследования	Результаты
Применения левосимендана у детей с сердечной недостаточностью (2022) [39]	Обзор 44 РКИ (1131 детей), введение левосимендана ассоциировалось со значительным улучшением $ScvO_2$ и тенденцией к снижению послеоперационного уровня лактата, однако не оказывало никакого влияния на клинические исходы. Выводы авторов – в целом качество доказательств по применению левосимендана в педиатрии низкое, необходимы дальнейшие РКИ более высокого качества
Профилактическое применение левосимендана для предупреждения синдрома низкого сердечного выброса и смертности у детей, перенесших операции по поводу врожденных пороков сердца (2017) [17]	Кокрейновский метаанализ 5 РКИ, 212 детей. Левосимендан по сравнению с другими препаратами не влиял на риск смертности ($RR = 0,47$, 95% CI 0,12–1,82; 123 пациента, 3 РКИ) и частоту СНСВ ($RR = 0,64$, 95% CI 0,39–1,04; 83 пациента, 2 РКИ), продолжительность пребывания в ОРИТ ($MD = 0,33$ дня, 95% CI – 1,16–1,82; 188 пациентов, 4 РКИ), продолжительность пребывания в стационаре ($MD = 0,26$ дней, 95% CI – 3,50–4,03; 75 пациентов, 2 РКИ), продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($MD = 0,04$ дня, 95% CI – 0,08–0,0; 208 пациентов, 5 РКИ) и риск применения искусственного кровообращения и пересадки сердца ($RR = 1,49$, 95% CI 0,19–11,37; 60 пациентов, 2 РКИ). Выводы авторов – уровень доказательств недостаточен, чтобы судить о том, предотвращает ли профилактический прием левосимендана синдром низкого сердечного выброса и смертность у педиатрических пациентов, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца
Левосимендан в детской кардиоанестезиологии (2022) [21]	Метаанализ 9 РКИ (539 детей), изучалось профилактическое введение левосимендана в сравнении с плацебо, милриноном или добутамином
Стратегии предотвращения острого повреждения почек у новорожденных и детей после кардиохирургических операций (2021)	Метаанализ 12 РКИ (2339 детей) не смог продемонстрировать каких-либо существенных различий в исходах при применении ацетаминофена, аминофиллина, левосимендана, милринона. Левосимендан снижал частоту синдрома низкого сердечного выброса ($RR = 0,80$, 95% CI 0,40–0,89, $p = 0,01$) и повышал сердечный индекс ($MD = 0,17$ $lmin^{-1} m^{-2}$, 95% CI 0,06–0,28, $p = 0,003$), не влияя при этом на другие исходы: смертность, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, частоту острого поражения почек, продолжительность ИВЛ и показатели лактата сыворотки крови, $ScvO_2$, сывороточного креатина
Неонатальные пациенты	
Эффективность левосимендана на экспериментальной модели неонатальной асфиксии (2012) [10]	Эксперимент на животных (новорожденные поросята). Левосимендан значительно увеличивал сердечный выброс, но не оказывал выраженного эффекта на региональную перфузию
Применение инотропных препаратов у новорожденных с асфиксией (2018) [19]	Обзор доклинических и клинических исследований эффективности инотропных препаратов, применяющихся при асфиксии новорожденных. Выводы авторов – большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями

послеоперационный СНСВ), и LICORN (профилактика СНСВ у пациентов с низкой фракцией выброса, перенесших аортокоронарное шунтирование) не выявили влияния препарата на выживаемость данной категории больных. В результате появился обзор E. Santino (2018) «Левосимендан в периоперативной кардиопротекции – миф или реальность?», оценивающий 54 РКИ и показавший отсутствие преимуществ препарата перед другими инотропными агентами при ведении такой категории пациентов [34].

Теоретически левосимендан должен быть эффективен при септическом шоке, потому что противодействует аномальному внутриклеточному обмену кальция, играющему важную роль в патогенезе депрессии миокарда при сепсисе [16]. Однако исследования, сравнивающие эффективность катехоламинов с левосименданом у пациентов с септическим шоком, не показали существенной пользы от последнего [13, 26]. В частности, по данным метаанализа 6 РКИ (2021 г., 192 пациента с сепсисом) левосимендан, по сравнению с добутамином, у пациентов с септическим шоком приводил к улучшению «суррогат показателей» (улучшение сердечного индекса (ΔCI) ($SMD = 0,90$ [0,20;1,60]; $I^2 = 76\%$, $p < 0,01$) и индекса работы левого желудочка ($\Delta LVSWI$) ($SMD = 1,56$ [0,90;2,21]; $I^2 = 65\%$, $p = 0,04$), статистически

значимое снижение лактата крови ($MD = -0,79$ [–1,33;0,25]; $I^2 = 68\%$, $p < 0,01$) через 24 ч после медикаментозного вмешательства соответственно), однако не снижал смертность от всех причин в ОРИТ ($OR = 0,72$ [0,39, 1,33]; $I^2 = 0\%$, $p = 0,99$). Исследование LeoPARDS (The Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis, 2016 г., 515 пациентов) показало, что добавление левосимендана к стандартной терапии сепсиса у взрослых пациентов не влияло на смертность (абсолютная разница с плацебо 3,6%; 95% CI –4,5–11,7; $p = 0,43$) и снижало вероятность успешного отлучения от ИВЛ ($RR 0,77$; 95% CI 0,60–0,97; $p = 0,03$). Поэтому в клинических рекомендациях по лечению сепсиса у взрослых у пациентов с септическим шоком и сердечной дисфункцией со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватный объемный статус и артериальное давление, использование левосимендана не рекомендуется. В отечественных клинических рекомендациях «Септический шок в акушерстве» (2022) допускается назначение левосимендана при невозможности использования добутамина или потере чувствительности к катехоламинам, но с оговоркой, что его влияние на летальность при септическом шоке остается не доказанным.

Использование левосимендана при кардиогенном шоке может быть полезным, поскольку улучшает

несколько гемодинамических параметров, включая сердечный выброс и ударный объем без увеличения потребности миокарда в кислороде [44]. Однако небольшой Кокрейновский метаанализ (2014 г., дополнен в 2018 г., 4 РКИ, 63 пациента) не подтвердил преимущество левосимендана перед добутамином в снижении смертности у пациентов с кардиогенным шоком и низким сердечным выбросом ($HR = 0,33$; 95% CI 0,11 – 0,97) [43].

В целом, резюмируя данные литературы, можно свидетельствовать о недостаточности научных данных об эффективности левосимендана по сравнению с другими инотропными препаратами в отношении выживаемости взрослых пациентов.

Применение левосимендана в педиатрии и неонатологии

Так же, как и у взрослых пациентов, первые клинические испытания и научный опыт применения левосимендана в педиатрической практике показали обнадеживающие результаты у детей с острой сердечной недостаточностью на фоне сепсиса, первичных заболеваний миокарда, при лечении и профилактики СНСВ при кардиохирургических операциях и т. п. [4, 36, 37, 46]. Последние 15 лет левосимендан начал широко применяться в педиатрии и, например, с 2015 г. рекомендуется Немецким обществом детской кардиологии в качестве средства лечения острой сердечной недостаточности второй линии, а в международных рекомендациях по септическому шоку препарат показан для педиатрических пациентов для лечения стойкого низкого сердечного выброса с высоким системным сосудистым сопротивлением и нормальным артериальным давлением [8].

Тем не менее, свежие исследования, оценивающие применение левосимендана в педиатрической практике, демонстрируют более скромные результаты: положительное влияние препарата на «суррогатные» показатели, характеризующие функцию сердечно-сосудистой системы при спорном влиянии на ближайшие и отдаленные клинические исходы. Одним из первых об этом заявил S. Silvetti et al. [38] (2015 г., 24 РКИ, 623 ребенка), проведя метаанализ исследований, оценивающих лечение детей с сердечной недостаточностью разной этиологии: после кардиохирургических операций при врожденных пороках сердца, сепсисе. В большинстве РКИ отмечалось улучшение эхокардиографических показателей, характеризующих функцию миокарда, уровня лактата, повышение венозной сатурации, но отсутствие влияния на длительность госпитализации и смертность пациентов [11, 32]. Поэтому в отечественных клинических рекомендациях «Сепсис у детей» (2021) и «Диагностика и лечение шока у новорожденных детей» (2019) левосимендан не включен в перечень средств инотропной поддержки.

В обновленном метаанализе (2022 г., 44 РКИ, 1131 детей) сравнивалась эффективность левосимендана

с другими вазопрессорными препаратами у педиатрических пациентов с сердечной дисфункцией. В исследовании изучалось влияние препарата на «суррогатные» показатели, характеризующие низкий сердечный выброс – венозную сатурацию ($ScvO_2$), показатели лактата и оценивались клинические исходы лечения. Применение левосимендана статистически значимо улучшало гемодинамику пациентов, положительно влияя на «суррогатные» показатели, однако не оказывало никакого влияния на клинические исходы [39].

Схожие результаты были получены у детей (2017 г., 5 РКИ, 212 детей) после кардиохирургических операций по поводу врожденных пороков сердца, получающих профилактическую инотропную поддержку для предупреждения СНСВ (использовали критерии для взрослых пациентов: сердечный индекс ниже $2,2 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, без сопутствующей относительной гиповолемии; наличие кардиогенного шока; наличие клинических проявлений низкого сердечного выброса). Левосимендан по сравнению с другими препаратами не влиял на риск смертности ($RR = 0,47$, 95% CI 0,12–1,82; 123 пациента, 3 РКИ) и частоту СНСВ ($RR = 0,64$, 95% CI 0,39–1,04; 83 пациента, 2 РКИ). Кроме того, препарат не влиял на такие показатели, как продолжительность пребывания в ОРИТ ($MD = 0,33$ дня, 95% CI –1,16–1,82; 188 пациентов, 4 РКИ), продолжительность пребывания в стационаре ($MD = 0,26$ дней, 95% CI –3,50–4,03; 75 пациентов, 2 РКИ), продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($MD = 0,04$ дня, 95% CI –0,08–0,0; 208 пациентов, 5 РКИ) и риск применения искусственного кровообращения и пересадки сердца ($RR = 1,49$, 95% CI –0,19–11,37; 60 пациентов, 2 РКИ) [17]. Эти данные подтвердил более поздний метаанализ 2022 г. (9 РКИ, 539 детей) в котором сравнивалась эффективность трех препаратов – милринона, левосимендана и добутина в профилактике СНСВ. Левосимендан снижал частоту СНСВ ($RR = 0,80$, 95% CI 0,40–0,89, $p = 0,01$) и повышал сердечный индекс ($MD = 0,17 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, 95% CI 0,06–0,28, $p = 0,003$), не влияя при этом на другие исходы: смертность, продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, частоту острого поражения почек, продолжительность ИВЛ и показатели лактата сыворотки крови, $ScvO_2$, сывороточного креатина [21].

В литературе описан потенциал ингаляционного введения левосимендана при легочной гипертензии, заключавшийся в его более пролонгированном действии. В РКИ T. S. Kundra et al. (2018) эффект на гемодинамику при ингаляционном введении милринона и левосимендана был сопоставимым, однако у последнего положительное действие было в полтора раза дольше. В литературе подчеркивается необходимость дополнительных исследований для определения показаний, оптимальной дозы и продолжительности ингаляционного введения препарата у детей и новорожденных [22].

Левосимендан применяется в неонатальной практике уже более 15 лет, однако отсутствие до настоящего времени крупных исследований, оценивающих его эффективность и безопасность у новорожденных, существенно ограничивают его использование. Основные опасения и сегодня связаны со значительным различием у взрослых и новорожденных этиологии и патофизиологии сердечной недостаточности, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [7].

В 2012 г. были представлены результаты эффективности левосимендана на экспериментальной модели неонатальной асфиксии [10]. Эксперимент проводился на новорожденных поросятах (1–4 дня жизни) с индуцированной острой нормокапнической альвеолярной гипоксией (10–15% кислорода) в течение 2 ч с последующим реоксигенацией со 100% (1 час), а затем 21% кислородом (3 ч). Затем животным проводили нагрузку объемом (лактат Рингера 10 мл/кг) и применяли левосимендан (0,1 или 0,2 мкг/кг/мин) либо плацебо, после чего сравнивали системную, легочную и регионарную (сонная, верхняя брыжеечная и почечная артерии) гемодинамику. Левосимендан значительно увеличивал сердечный выброс, но не оказывал выраженного эффекта на региональную перфузию.

Несколько исследований демонстрировали положительное влияние препарата на церебральную и системную перфузию и оксигенацию у новорожденных с СНСВ [3], безопасность, низкую частоту побочных эффектов и снижение времени нахождения в ОРИТ младенцев после коррекции пороков сердца [14, 33].

В 2018 г. С. Joynt опубликовал обзор доклинических и клинических исследований эффективности инотропных препаратов, применяющихся при асфиксии новорожденных [19]. Исследователем подчеркивалось, что большинство опубликованных результатов клинического применения левосимендана в неонатологии ограничивается несколькими наблюдениями либо отсутствием в исследованиях контрольной группы. Поэтому, по мнению автора, опираясь на ограниченные научные данные и опыт, сегодня можно рекомендовать левосимендан только лишь в качестве вспомогательной терапии новорожденных в критическом состоянии в тех странах, где его клиническое применение одобрено.

Заключение

Обзор литературы показал, что теоретические и практические вопросы применения левосимендана в педиатрической и неонатальной практике требуют дальнейшего изучения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат является эффективным средством инотропной поддержки, однако отсутствие убедительных данных о влиянии левосимендана на выживаемость детей и новорожденных, находящихся в критическом состоянии и отсутствие в инструкции разрешения для применения в детском возрасте и в периоде новорожденности нивелируют его преимущества перед традиционными инотропными препаратами. Возможно, новые исследования позволят раскрыть потенциал левосимендана в терапии критических состояний в педиатрии и неонатологии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Беллетти А., Аццолини М. Л., Балдетти Л. и др. Применение инотропных препаратов и вазопрессоров в реаниматологии и периоперационной медицине: доказательный подход (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 5. – С. 60–77. Doi: 10.15360/1813-9779-2022-5-60-77.
2. Еременко А. А. Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: что есть и что нас ждет // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 29–37. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-3.
3. Кочкин А. А., Яворовский А. Г., Берикашвили Л. Б. и др. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор) // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 77–93. Doi: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
4. Bravo M. C., López P., Cabañas F. et al. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study // *Neonatology*. – 2011. – Vol. 99, № 3. – P. 217–223. Doi: 10.1159/000314955.
5. Cleland J. G., Freemantle N., Coletta A. P. et al. Clinical trials update from the American Heart Association // REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – № 8. – P. 105–110. Doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.003.
6. Colucci W. S., Wright R. F., Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments // *N Engl J Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 290–299. Doi: 10.1056/NEJM198602063140605.
7. Das B. B., Moskowitz W. B., Butler J. Current and future drug and device therapies for pediatric heart failure patients // *Potential Lessons from Adult*

REFERENCES

1. Belletti A., Azzolini M.L., Baldetti L. et al. The use of inotropic drugs and vasopressors in resuscitation and perioperative medicine: an evidence-based approach (review). *General resuscitation*, 2022, vol. 18, no. 5, pp. 60–77. Doi: 10.15360/1813-9779-2022-5-60-77.
2. Eremenko A.A. Medical treatment of acute heart failure: what is there and what awaits us. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 29–37. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-29-3.
3. Kochkin A.A., Yavorovsky A.G., Berikashvili L.B. and others. Modern vasopressor therapy of septic shock (review). *General resuscitation*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 77–93. Doi: 10.15360/1813-9779-2020-2-77-93.
4. Bravo M.C., López P., Cabañas F. et al. Acute effects of levosimendan on cerebral and systemic perfusion and oxygenation in newborns: an observational study. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 3, pp. 217–223. Doi: 10.1159/000314955.
5. Cleland J.G., Freemantle N., Coletta A.P. et al. Clinical trials update from the American Heart Association. REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur. J. Heart Fail.*, 2006, no. 8, pp. 105–110. Doi: 10.1016/j.ejheart.2005.12.003.
6. Colucci W.S., Wright R.F., Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med.*, 1986, vol. 314, pp. 290–299. Doi: 10.1056/NEJM198602063140605.
7. Das B.B., Moskowitz W.B., Butler J. Current and future drug and device therapies for pediatric heart failure patients. *Potential Lessons from Adult Trials*,

- Trials. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 322. Doi: 10.3390/children8050322. PMID: 33922085; PMCID: PMC8143500.
8. Dellinger R. M., Rhodes A. D., Gerlach H. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Intensive Care Medicine*. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 165–228. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Elsherbini H., Soliman O., Zijderhand C. et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients // *Heart Fail Rev*. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 493–505. Doi: 10.1007/s10741-021-10101-0.
10. Esch J., Joynt C., Manouchehri N. et al. Differential hemodynamic effects of levosimendan in a porcine model of neonatal hypoxia-reoxygenation // *Neonatology*. – 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 192–200. Doi: 10.1159/000329825.10.
11. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
12. Fang M., Cao H., Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis // *Med Intensiva (Engl Ed)*. – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 409–415. Doi: 10.1016/j.medint.2017.08.009.
13. Feng F., Chen Y., Li M. et al. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis // *Chin Med J (Engl)*. – 2019. – Vol. 132, № 10. – P. 1212–1217. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000197.
14. Giordano R., Cantinotti M., Mannacio V. A. et al. First Experience With-Levosimendan Therapy After Correction of Congenital Heart Disease // *J CardiothoracVascAnesth*. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 19–21. Doi: 10.1053/j.jvca.2016.08.017.
15. Guarracino F., Heringlake M., Cholley B. et al. Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 1–9. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000551.
16. Häberle H. A. Levosimendan – a 20-Year Experience // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. – 2021. – Vol. 56, № 6. – P. 414–426. Doi: 10.1055/a-1214-4485.
17. Hummel J., Rücker G., Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 8, № 8. – CD011312. Doi: 10.1002/14651858.
18. Jaguszewski M. J., Gasecka A., Targonski R. et al. Efficacy and safety of levosimendan and dobutamine in heart failure: A systematic review and meta-analysis // *Cardiol J*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 492–493. Doi: 10.5603/CJ.a2021.0037.
19. Joynt C., Cheung P. Y. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia – A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies // *Front Pediatr*. – 2018. – № 6. – P. 363. Doi: 10.3389/fped.2018.00363.
20. Karami M., Hemradj V. V., Ouwenel D. M. et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis // *J ClinMed*. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 2051. Doi: 10.3390/jcm9072051.
21. Lapere M., Rega F., Rex S. Levosimendan in paediatric cardiac anaesthesiology: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Anaesthesiol*. – 2022. – Vol. 39, № 8. – P. 646–655. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001711.
22. Liu K., Wang H., Yu S. J. et al. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review // *AnnTranslMed*. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 597. Doi: 10.21037/atm-20-4895.
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. Loss K. L., Shaddy R. E., Kantor P. F. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 681224. Doi: 10.3389/fped.2021.681224.
25. Miller L. E., Laughon M. M., Clark R. H. et al. Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week // *J Perinatol*. – 2021. – Vol. 41, № 9. – P. 2330–2336. Doi: 10.1038/s41372-021-01031-8.
26. Morelli A., De Castro S., Teboul J. L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression // *Intensive Care Med*. – 2005. – № 31. – P. 638–644. Doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
27. Nieminen M. S., Buerke M., Cohen-Solal A. et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion // *Int. J. Cardiol*. – 2016. – № 218. – P. 150–157. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
- 2021, vol. 8, no. 5, pp. 322. Doi: 10.3390/children8050322. PMID: 33922085; PMCID: PMC8143500.
8. Dellinger R.M., Rhodes A.D., Gerlach H. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Medicine*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 165–228. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Elsherbini H., Soliman O., Zijderhand C. et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients. *Heart Fail Rev*, 2022, vol. 27, no. 2, pp. 493-505. Doi: 10.1007/s10741-021-10101-0.
10. Esch J., Joynt C., Manouchehri N. et al. Differential hemodynamic effects of levosimendan in a porcine model of neonatal hypoxia-reoxygenation. *Neonatology*, 2012, vol. 101, no. 3, pp. 192-200. Doi: 10.1159/000329825.10.
11. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. Doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
12. Fang M., Cao H., Wang Z. Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2018, vol. 42, no. 7, pp. 409–415. Doi: 10.1016/j.medint.2017.08.009.
13. Feng F., Chen Y., Li M. et al. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2019, vol. 132, no. 10, pp. 1212–1217. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000197.
14. Giordano R., Cantinotti M., Mannacio V.A. et al. First Experience With-Levosimendan Therapy After Correction of Congenital Heart Disease. *J CardiothoracVascAnesth*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 19–21. Doi: 10.1053/j.jvca.2016.08.017.
15. Guarracino F., Heringlake M., Cholley B. et al. Use of levosimendan in cardiac surgery: an update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, vol. 71, no. 1, pp. 1–9. Doi: 10.1097/FJC.0000000000000551.
16. Häberle H.A. Levosimendan – a 20-Year Experience. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2021, vol. 56, no. 6, pp. 414–426. Doi: 10.1055/a-1214-4485.
17. Hummel J., Rücker G., Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, vol. 8, no. 8, pp. CD011312. Doi: 10.1002/14651858.
18. Jaguszewski M.J., Gasecka A., Targonski R. et al. Efficacy and safety of levosimendan and dobutamine in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*, 2021, vol. 28, no. 3, pp. 492–493. Doi: 10.5603/CJ.a2021.0037.
19. Joynt C., Cheung P.Y. Cardiovascular Supportive Therapies for Neonates With Asphyxia – A Literature Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Front Pediatr*, 2018, no. 6, pp. 363. Doi: 10.3389/fped.2018.00363.
20. Karami M., Hemradj V.V., Ouwenel D.M. et al. Vasopressors and inotropes in acute myocardial infarction related cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *J ClinMed*, 2020, vol. 9, no. 7, pp. 2051. Doi: 10.3390/jcm9072051.
21. Lapere M., Rega F., Rex S. Levosimendan in paediatric cardiac anaesthesiology: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, vol. 39, no. 8, pp. 646–655. Doi: 10.1097/EJA.0000000000001711.
22. Liu K., Wang H., Yu S.J. et al. Inhaled pulmonary vasodilators: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 7, pp. 597. Doi: 10.21037/atm-20-4895.
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. Loss K.L., Shaddy R.E., Kantor P.F. Recent and upcoming drug therapies for pediatric heart failure. *Front Pediatr*, 2021, vol. 11, no. 9, pp. 681224. Doi: 10.3389/fped.2021.681224.
25. Miller L.E., Laughon M.M., Clark R.H. et al. Vasoactive medications in extremely low gestational age neonates during the first postnatal week. *J Perinatol*, 2021, vol. 41, no. 9, pp. 2330–2336. Doi: 10.1038/s41372-021-01031-8.
26. Morelli A., De Castro S., Teboul J.L. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*, 2005, no. 31, pp. 638–644. Doi: 10.1007/s00134-005-2619-z.
27. Nieminen M.S., Buerke M., Cohen-Solal A. et al. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: a review and expert consensus opinion. *Int. J. Cardiol*, 2016, no. 218, pp. 150–157. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009.

28. Nieminen M. S., Fruhwald S., Heunks L. M. A. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development // *Heart Lung Vessel*. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 227–245. PMID: 24364017.
29. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J. et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use // *Card Fail Rev*. – 2020. – № 6. – P. e19. Doi: 10.15420/cfr.2020.03.
30. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Raasmaja A., Talo A., Haikala H. et al. Biochemical properties of OR-1259: a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect // *Adv Exp Med Biol*. – 1992. – № 311. – P. 423. Doi: 10.1007/978-1-4615-3362-7_63.
32. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552. Doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
33. Ricci Z., Garisto C., Favia I. et al. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial // *Intensive Care Med*. – 2012. – Vol. 38, № 7. – P. 1198–1204. Doi: 10.1007/s00134-012-2564-6.
34. Santillo E., Migale M., Massini C., et al. Levosimendan for Perioperative Cardioprotection: Myth or Reality? // *Curr. Cardiol Rev*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 142–152. Doi: 10.2174/1573403X14666180322104015.
35. Schumann J., Henrich E. C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 1, № 1. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
36. Schwarza C. E., Dempsey E. M. Management of Neonatal Hypotension and Shock // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – № 25. – P. 1–7. Doi: 10.1016/j.siny.2020.101121.
37. Sharma D. Golden hour of neonatal life: need of the hour // *Matern Health Neonatol Perinatol*. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 16. Doi: 10.1186/s40748-017-0057-x.
38. Silvetti S., Silvani P., Azzolini M. L. et al. A systematic review on Levosimendan in paediatric patients // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 128–33. Doi: 10.2174/1570161112666141127163536.
39. Silvetti S., Belletti A., Bianzina S. et al. Effect of Levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2022. – Vol. 36, № 3. – P. 657–664. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.09.018.
40. Singh Y., Katheria A. C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock // *Front Pediatr*. – 2018. – Vol. 6, № 2. Doi: 10.3389/fped.2018.00002.
41. Tumminello G., Cereda A., Barbieri L. et al. Meta-analysis of placebo-controlled trials of levosimendan in acute myocardial infarction // *J Cardiovasc Dev Dis*. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 129. Doi: 10.3390/jcdd8100129.
42. Uhlig K., Efremov L., Tongers J. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 11, № 11. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
43. Unverzagt S., Wachsmuth L., Hirsch K. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – № 1. – CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
44. Van Diepen S., Katz J. N., Albert N. M. et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the american heart association // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 16. – P. e232–e268. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
45. Weber C., Esser M., Eghbalzadeh K., et al. Levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in cardiac surgery // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2020. – Vol. 68, № 5. – P. 401–409. Doi: 10.1055/s-0039-3400496.
46. Weisert M., Su J. A., Mentee J. et al. Drug treatment of heart failure in children: gaps and opportunities // *Paediatr Drugs*. – 2022. – Vol. 24, № 2. – P. 121–136. Doi: 10.1007/s40272-021-00485-9.
47. Zhou S., Zhang L., Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: A meta-analysis // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, № 7. – P. 630–636. Doi: 10.1007/s00059-018-4693-3.
28. Nieminen M.S., Fruhwald S., Heunks L.M.A. et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 227–245. PMID: 24364017.
29. Papp Z., Agostoni P., Alvarez J., et al. Levosimendan efficacy and safety: 20 years of SIMDAX in clinical use. *Card Fail Rev*, 2020, no. 6, pp. e19. Doi: 10.15420/cfr.2020.03.
30. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
31. Raasmaja A., Talo A., Haikala H. et al. Biochemical properties of OR-1259: a positive inotropic and vasodilatory compound with an antiarrhythmic effect. *Adv Exp Med Biol*, 1992, no. 311, pp. 423. Doi: 10.1007/978-1-4615-3362-7_63.
32. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486–552. Doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
33. Ricci Z., Garisto C., Favia I., et al. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 2012, vol. 38, no. 7, pp. 1198–1204. Doi: 10.1007/s00134-012-2564-6.
34. Santillo E., Migale M., Massini C., et al. Levosimendan for Perioperative Cardioprotection: Myth or Reality? *Curr. Cardiol Rev*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 142–152. Doi: 10.2174/1573403X14666180322104015.
35. Schumann J., Henrich E.C., Strobl H. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 1, no. 1, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
36. Schwarza C.E., Dempsey E.M. Management of neonatal hypotension and shock. *Seminars in fetal and neonatal medicine*, 2020, no. 25, pp. 1–7. Doi: 10.1016/j.siny.2020.101121.
37. Sharma D. Golden hour of neonatal life: need of the hour. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 16. Doi: 10.1186/s40748-017-0057-x.
38. Silvetti S., Silvani P., Azzolini M.L., et al. A systematic review on Levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, vol. 13, no. 1, pp. 128–33. Doi: 10.2174/1570161112666141127163536.
39. Silvetti S., Belletti A., Bianzina S. et al. Effect of Levosimendan treatment in pediatric patients with cardiac dysfunction: an update of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, vol. 36, no. 3, pp. 657–664. Doi: 10.1053/j.jvca.2021.09.018.
40. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. Advances in diagnosis and management of hemodynamic instability in neonatal shock. *Front Pediatr*, 2018, vol. 6, no. 2. Doi: 10.3389/fped.2018.00002.
41. Tumminello G., Cereda A., Barbieri L. et al. Meta-analysis of placebo-controlled trials of levosimendan in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, vol. 8, no. 10, pp. 129. Doi: 10.3390/jcdd8100129.
42. Uhlig K., Efremov L., Tongers J. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, vol. 11, no. 11, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
43. Unverzagt S., Wachsmuth L., Hirsch K. et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, no. 1, CD009669. Doi: 10.1002/14651858.
44. Van Diepen S., Katz J.N., Albert N.M. et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 2017, vol. 136, no. 16, pp. e232–e268. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000525.
45. Weber C., Esser M., Eghbalzadeh K., et al. Levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, vol. 68, no. 5, pp. 401–409. Doi: 10.1055/s-0039-3400496.
46. Weisert M., Su J.A., Mentee J. et al. Drug treatment of heart failure in children: gaps and opportunities. *Paediatr Drugs*, 2022, vol. 24, no. 2, pp. 121–136. Doi: 10.1007/s40272-021-00485-9.
47. Zhou S., Zhang L., Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis. *Herz*, 2019, vol. 44, no. 7, pp. 630–636. Doi: 10.1007/s00059-018-4693-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева»,
650000, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22.

ГАУЗ «Кузбасская детская областная клиническая больница имени Ю. А. Атаманова»,
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»
МЗ РФ, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6

Голомидов Александр Владимирович

канд. мед. наук, заместитель главного врача по педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru, тел.: +7 (3842) 396-396

Задворнов Алексей Анатольевич

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Кузбасская детская областная клиническая больница имени Ю. А. Атаманова.
E-mail: zaa81@mail.ru, тел.: +7 (3842) 390-039

Иванова Анна Валерьевна

врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: ivanav@kemcardio.ru, тел.: +7 (384) 264-27-18

Крючкова Ольга Георгиевна

заведующий отделением анестезиологии реанимации № 2, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: kruchkova.og@mail.ru, тел.: +7(3842)396-396

Григорьев Евгений Валерьевич

д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
E-mail: grigoriev@hotmail.com, тел.: +7(384)264-27-18

Мозес Вадим Гельевич

д-р мед. наук, профессор, директор медицинского института, Кемеровский государственный университет.
E-mail: vadimmoses@mail.ru, тел.: +7 (384) 273-28-39

Мозес Кира Борисовна

областной специалист, Кузбасская областная клиническая больница имени С. В. Беляева.
E-mail: kbsolo@mail.ru, тел.: +7 (3842) 396-396

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev,
22, Oktyabrsky ave., Kemerovo, 650000, Russia.

Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital
named after Y. A. Atamanov,
21, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russia.

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases,
6, Russia, Sosnovy blvd, Kemerovo, Russia.

Kemerovo State University,
6, Krasnaya str., Kemerovo, 650000, Russia.

Golomidov Aleksandr V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief for Pediatrics, Anesthesiologist and Emergency Physician of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: golomidov.oritn@yandex.ru, phone: +7 (3842) 396-396

Zadvornov Alexey A.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Emergency Physician of the Neonatal Intensive Care Unit, Kuzbass Pediatrics Regional Clinical Hospital named after Y. A. Atamanov.
E-mail: zaa81@mail.ru, phone: +7 (3842) 390-039

Ivanova Anna V.

Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.
E-mail: ivanav@kemcardio.ru, phone: +7 (384) 264-27-18

Kryuchkova Olga G.

Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care № 2, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: kruchkova.og@mail.ru, phone: +7(3842)396-396

Grigoriev Evgeny V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases.
E-mail: grigoriev@hotmail.com, phone: +7 (384) 264-27-18

Moses Vadim G.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute, Kemerovo State University.
E-mail: vadimmoses@mail.ru, phone: +7 (384) 273-28-39

Moses Kira B.

Regional Specialist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S. V. Belyaev.
E-mail: kbsolo@mail.ru, phone: +7 (3842) 396-396