

## ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПОЖИЛЫМ ПАЦИЕНТАМ (60–75 ЛЕТ) СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ИЗГНАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (< 50%) НА ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Ю. В. Убасев<sup>1</sup>, Ю. В. Скрипкин<sup>2,3</sup>, Т. С. Забелина<sup>2</sup>, В. А. Сунгуров<sup>1</sup>, В. В. Ломиворотов<sup>4</sup>, Д. Н. Марченко<sup>5</sup>, В. В. Лихванцев<sup>2,3</sup>

## POSITIVE IMPACT OF INFUSION WITH LEVOSIMENDAN ON THE ELDER PATIENTS (60-75 YEARS OLD) WITH LOWER EJECTION FRACTION OF THE LEFT VENTRICLE (< 50%) IN THE PERI-OPERATIVE PERIOD IN NON-CARDIAC SURGERY

Yu. V. Ubasev<sup>1</sup>, Yu. V. Skripkin<sup>2,3</sup>, T. S. Zabelina<sup>2</sup>, V. A. Sungurov<sup>1</sup>, V. V. Lomivorotov<sup>4</sup>, D. N. Marchenko<sup>5</sup>, V. V. Likhvantsev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская организация, г. Голицыно, Московская область

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва

<sup>3</sup>ФГНБУ ФАНО «Институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского», г. Москва

<sup>4</sup>ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

<sup>5</sup>ГБУЗ «ГКБ № 81» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва

<sup>1</sup>Military Medical Organisation, Golytsino, Moscow Region, Russia

<sup>2</sup>M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>3</sup>V. A. Negovsky Institute of General Critical Care, Moscow, Russia

<sup>4</sup>E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup>Municipal Clinical Hospital no. 81, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Предоперационная инфузия левосимендана со скоростью 0,05–0,1 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> пожилым пациентам (60–75 лет) с низкой фракцией изгнания левого желудочка (менее 50%) приводит к ее увеличению на 16,7% ( $p < 0,01$ ), сердечного индекса – на 10,3% ( $p < 0,01$ ) и снижению содержания в крови NT-проBNP на 24,1% ( $p < 0,01$ ) через 24 ч после начала инфузии препарата. Изменения сохраняются как минимум 24 ч после операции.

*Ключевые слова:* левосимендан, сердечная недостаточность, периоперационный период, предоперационная подготовка, кардиальная хирургия, снижение уровня NT-проBNP.

Pre-surgery infusion with levosimendan with the rate of 0.05–0.1 mkg\*kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> to the elder patients (60–75 years old) with lower ejection fraction of the left ventricle (less than 50%) results in its increase by 16.7% ( $p < 0.01$ ), cardiac index – by 10.3% ( $p < 0.01$ ) and reduction of NT-proBNP level in blood by 24.1% ( $p < 0.1$ ) in 24 hours after the medication infusion start. The changes persist for at least 24 hours after the surgery.

*Key words:* levosimendan, cardiac failure, peri-operative period, pre-surgery preparation, cardiac surgery, reduction of NT-proBNP level.

Негликозидное кардиотоническое средство – левосимендан (ЛС), безусловно, является инновационным лекарственным препаратом, но не таким уж новым, даже для России: впервые ЛС был использован в Швеции в сентябре 2000 г., в России разрешение на клиническое применение было выдано в 2004 г. Основным показанием к применению ЛС («Симдакс», Орион-Фарма, Финляндия)

является «острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности» [2], поэтому и первые исследования были выполнены в терапевтических стационарах [4, 7]. Однако вскоре положительные эффекты ЛС привлекли пристальное внимание кардиоанестезиологов и кардиореаниматологов, и, как следствие, не замедлили появиться первые исследования эффективности препарата в карди-

Критерии включения/исключения больных

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст &gt; 60 лет и &lt; 75 лет</li> <li>• Фракция изгнания левого желудочка менее или равна 50%</li> <li>• Предполагаемая операция: лапароскопическая герниопластика и лапароскопическая холецистэктомия</li> <li>• Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 мес.</li> <li>• Отсутствие некорригированной гиповолемии</li> <li>• АД<sub>сис.</sub> в исходе &gt; 120 мм рт. ст.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторная операция во время пребывания в стационаре</li> <li>• Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании</li> </ul>

охирургии [3, 9]. В настоящее время эффективность применения ЛС доказана при операциях аортокоронарного шунтирования [6] и интенсивно исследуется при других видах хирургических вмешательств на сердце [12].

В меньшей степени изучена эффективность ЛС при некардиохирургических вмешательствах, несмотря на то что застойная сердечная недостаточность и здесь устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности [10].

Так, в 2009 г. A. Morelli et al. предположили, что ЛС может играть определенную роль в предоперационной подготовке миокарда [8], а M. Ponschab et al. [11] описали улучшение гемодинамики у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, подвергавшихся неотложным операциям по поводу перелома шейки бедра, при инфузии ЛС. Однако существенным недостатком последнего исследования является отсутствие контрольной группы.

Таким образом, есть основание предполагать, что применение ЛС может привести к улучшению гемодинамики пациентов с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) в некардиальной хирургии, однако реальные доказательства справедливости высказанного предположения отсутствуют.

**Гипотеза:** инфузия ЛС, начатая за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства пациентам старше 60 лет со сниженной ФИЛЖ, позволит стабилизировать основные показатели гемодинамики в периоперационном периоде и снизить частоту развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в ранние сроки после операции.

#### Общая характеристика больных и методы исследования

В военно-медицинской организации (г. Голицыно) и ГКБ № 81 по единому протоколу было проведено мультицентровое рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности применения ЛС для коррекции гемодинамики у пожилых пациентов со сниженной (менее 50%) ФИЛЖ при внекардиальных операциях.

Критерии включения/исключения представлены в табл. 1.

В указанный период времени обследовано 157 больных, соответствовавших критериям включения. Однако в итоге в исследование был рандомизирован 81 пациент, подписавший информированное согласие (рис. 1).

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы.

1. Контрольная (группа сравнения) – стандартная подготовка к хирургическому вмешательству была дополнена внутривенной инфузией плацебо Soluvit (раствор поливитаминов желто-

го цвета, неотличимый от ЛС). Скорость введения плацебо соответствовала инфузии ЛС в дозе 0,05–0,1 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>. За сутки до операции пациентов помещали в палату интенсивной терапии (ПИТ), где под контролем неинвазивного мониторинга проводили внутривенную инфузию, аналогично группе больных с ЛС.

2. Основная (исследуемая группа) – стандартная подготовка к оперативному вмешательству была дополнена внутривенной инфузией раствора ЛС. Препарат вводили без нагрузочной дозы. За сутки до операции пациентов помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили инфузию ЛС в дозе 0,05–0,1 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика пациентов обеих групп. Как видно из табл. 2, пациенты сравниваемых групп не отличались по основным демографическим показателям – полу и возрасту. Особо не отличались между собой и такие важные исходные показатели, как ФИЛЖ, исходный уровень NT-проBNP, количество пациентов, постоянно принимающих бета-блокаторы и аспирин в периоперационном периоде. Единственное отличие обнаружено в значении сердечного индекса (СИ) – 2,9 (2,7; 3,0) л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup> в контрольной и 3,0 (2,9; 3,1) л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>-2</sup> в исследуемой группе;  $p = 0,01$ .

Распределение больных в зависимости от объема оперативного вмешательства представлено на рис. 2.

Все больные, получавшие бета-блокаторы в предоперационном периоде, продолжали прием препаратов до дня операции и возобновляли его сразу после снятия ограничений на прием жидкости перорально. Таким же образом поступали и с аспирином. Прием аспирина старались возобновить в первые 24 ч после операции.

Всем больным проводили стандартную премедикацию в палате за 0,5 ч до транспортировки в опе-

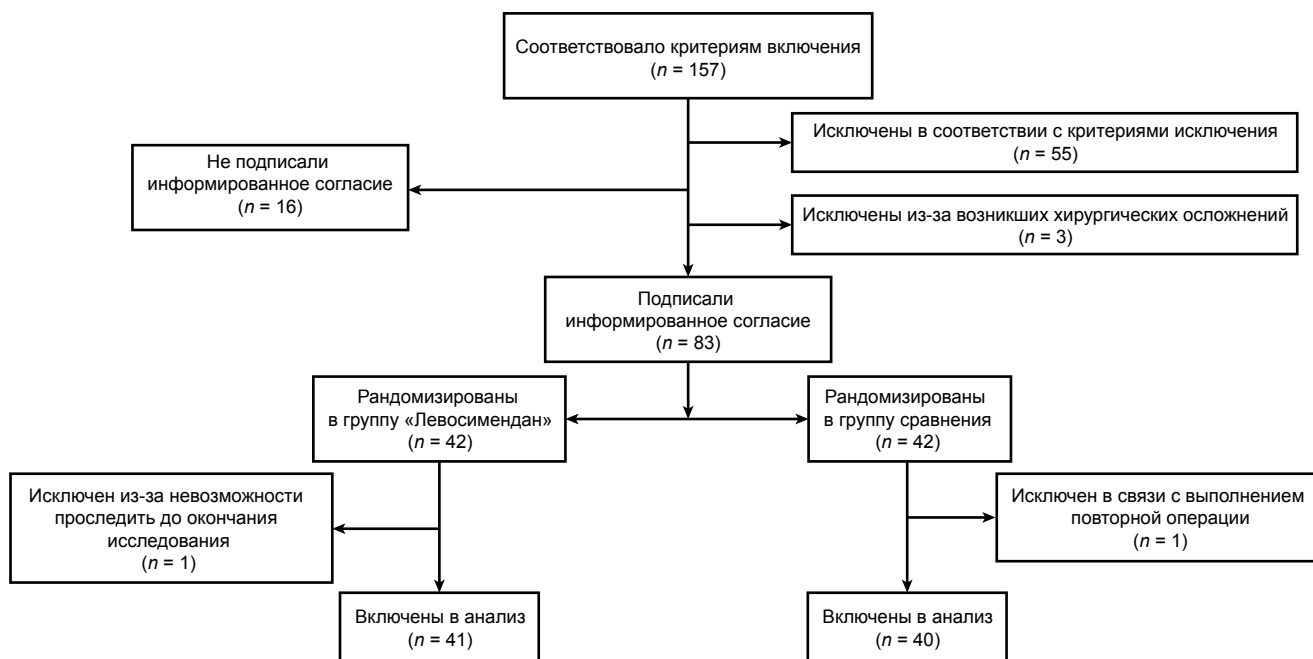


Рис. 1. Consort-диаграмма проводимого исследования

Таблица 2

Общая характеристика больных сравниваемых групп

Показатели	Контроль	Левосимендан	p
Количество больных	40	41	
Средний возраст	71 ± 3	70 ± 4	0,5
Пол (м)	22/40 (56,5%)	24/41 (58,5%)	0,75
ФИ (%)	31 (29; 33)	32 (30; 33)	0,28
NT-proBNP (пг/мл)	799 (768; 860)	775 (743; 845)	0,26
СИ (л/мин · м <sup>2</sup> )	2,9 (2,7; 3,0)	3,0 (2,9; 3,1)	0,01
Периоперационный прием бета-блокаторов (да, %)	33/40 (84,6%)	34/41 (82,9%)	0,96
Периоперационный прием аспирина (человек)	36/40 (92,3%)	37/41 (90,2%)	0,49
Лапароскопическая герниопластика (операции, %)	17/40 (42,5%)	18/41 (43,9%)	0,92
Лапароскопическая холецистэктомия (операции, %)	23/40 (57,5%)	24/41 (58,5%)	0,89

Примечание: данные представлены как средние со стандартным отклонением, медианой с межквартильным интервалом и долями от общего количества.

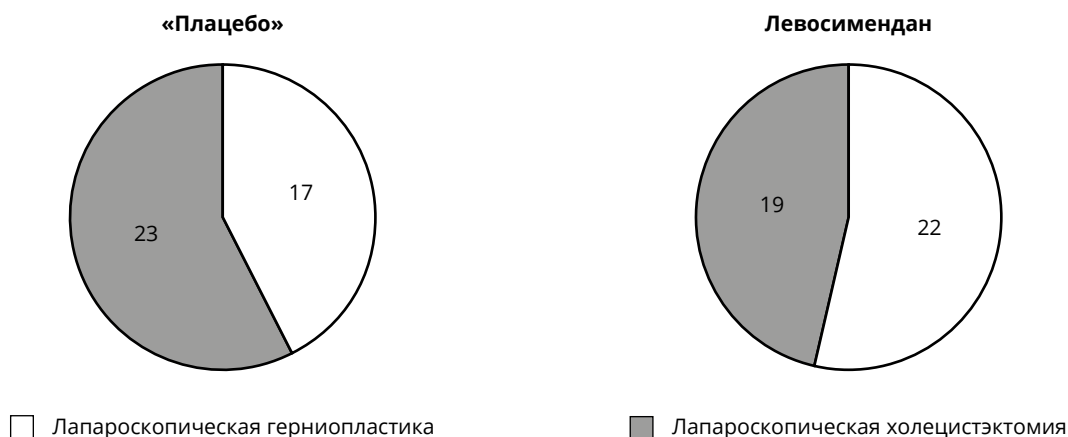


Рис. 2. Распределение больных в группах в зависимости от выполненной операции

рационную: вводили дормиком в дозе  $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  внутримышечно.

Индукцию анестезии проводили последовательным введением фентанила ( $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) и пропофола ( $1,7 \pm 0,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии (нимбекс –  $0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40–60 отн. ед.). Поддержание анестезии проводили севофлураном (1,0–1,2 об. %) и фентанилом ( $1,8 \pm 0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) и тотальной миоплегией (нимбекс –  $0,04 \pm 0,01 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ ).

Всем пациентам осуществляли искусственную вентиляцию легких в режиме CMV аппаратом FabiusGS<sup>+</sup> с интегрированным монитором Infinity M (Dräger, Германия).

Всем больным в режиме онлайн проводили мониторинг: ЭКГ с подсчетом ЧСС; АД неинвазивным методом; SpO<sub>2</sub> с пульсоксиметрической кривой; объема вдоха/выдоха; FiO<sub>2</sub>; EtCO<sub>2</sub>; частоты дыхания; герметичности дыхательного контура; содержания севофлурана в свежей газовой-наркоотической смеси и конце выдоха.

Для ЧП-ЭхоКГ использовали аппарат SonosAgilent 5500 и мультиплановый датчик Omni-2 (Philips). В 4-камерной проекции «методом дисков» (Simpson) определяли ФИЛЖ, конечно-диастолический объем левого желудочка и конечно-систолический объем левого желудочка. Для определения ФИЛЖ<sub>ТТ</sub> визуализировали поперечное сечение левого желудочка на уровне папиллярных мышц при трансгастральном положении датчика. ФИЛЖ<sub>ТТ</sub> вычисляли по формуле [9]:

$$\text{ФИЛЖ}_{\text{ТТ}} = 100\% \times (\text{КДПЛЖ}_{\text{ТТ}} - \text{КСПЛЖ}_{\text{ТТ}}) / \text{КДПЛЖ}_{\text{ТТ}}$$
 где КДПЛЖ – конечно-диастолическая площадь ЛЖ, КСПЛЖ – конечно-систолическая площадь ЛЖ. Минутный объем кровообращения определяли по стандартной методике.

#### **Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой**

Целевыми показателями выбраны:

1. BIS – 40–60 ед. Регулировали болюсами пропофола (20 мг при превышении порога в 60 ед.) и увеличением или уменьшением ETanesth.

2. ЧСС – 50–90 уд./мин. При превышении указанных значений и неэффективности инфузионной терапии подключали дозированную инфузию эсмола. Если ЧСС снижалась до 50 уд./мин и менее, то использовали повторяющиеся болюсы атропина и (или) проводили временную чреспищеводную ЭКС.

3. АД среднее – 65–90 мм рт. ст. При превышении указанных значений прежде всего обращали внимание на BIS (см. пункт 1) и использовали болюсы фентанила (50–100 мкг). Если АД<sub>ср.</sub> снижалось до уровня менее 65 мм рт. ст., то проводили

инфузионную пробу с нагрузкой (болюс стерофундина 4 мл/кг), при отсутствии эффекта подключали инфузию добутамина с начальной скоростью  $5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ .

4. При развитии стойкой гипотензии при введении ЛС (гипотензия со значением АД<sub>ср.</sub> < 60 мм рт. ст. в течение более 15 мин, при дозе ЛС менее  $0,05 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ , требующая введения добутамина со скоростью более  $7 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ) инфузию препарата прекращали. Больных, тем не менее, анализировали в составе исследуемой группы.

По окончании операции всех пациентов помещали в ПИТ. Использовали идентичную тактику проведения инфузионной терапии в обеих группах: стерофундин с начальной скоростью  $2\text{--}5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ .

Обезболивание в послеоперационном периоде проводили с использованием Лорноксикама (ксефокам, Nuscomed, Австрия), который вводили по требованию в дозе  $0,1 \text{ мг/кг}$  внутримышечно. Оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) во время пребывания в ПИТ не должна была превышать 3 баллов.

#### **Исследование**

Выделены три этапа исследования:

- 1) исходный: за 24 ч до начала операции перед инфузией ЛС или плацебо;
- 2) индукции: после индукции анестезии до начала операции;
- 3) послеоперационный: через 24 ч после окончания операции.

На этих этапах фиксировали значения СИ; ФИЛЖ. На тех же этапах брали пробу крови для определения содержания NT-proBNP. В течение 30 сут после операции отмечали случаи развития ОИМ и наступление летальных исходов.

Inotropes score определяли как максимальное значение скорости инфузии добутамина во время анестезии и первые 24 ч послеоперационного периода.

#### **Статистический анализ**

Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения с помощью тестов Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением применяли U-критерий Манна – Уитни.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) и точный критерий Фишера.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый

дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием парного теста Вилкоксона и поправки Бонферрони.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом.

Различия принимались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Для расчетов использовали программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

### Результаты собственных исследований

Стойкая гипотензия, как осложнение инфузии ЛС, развилась у 3 (7,3%) пациентов. Тем не менее, несмотря на прекращение введения тестируемого препарата, в соответствии с принципом «intention to treat» они были проанализированы в составе исследуемой группы. Таких пациентов оказалось трое.

### Влияние ЛС на ФИЛЖ

В группе сравнения не зарегистрировано значимых изменений ФИЛЖ на этапах исследования ( $p = 0,4$ ) (рис. 3).

В противоположность этому в группе «левосимендан» наблюдали существенный прирост фракции изгнания уже через сутки после начала инфузии препарата (32–38%;  $p < 0,01$ ).

Несущественные различия между сравниваемыми группами в начале исследования (31–32%;  $p = 0,28$ ) становились значимыми на этапе индукции (32–37%;  $p < 0,01$ ) и только увеличивались

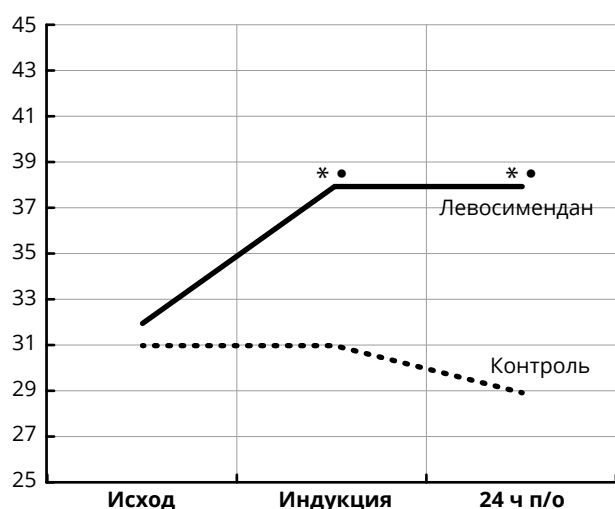


Рис. 3. Динамика ФИЛЖ (%) на этапах исследования в сравниваемых группах

Здесь и на рис. 4 \* – значимые отличия по отношению к исходному ( $p < 0,05$ ); • – значимые отличия по отношению к контрольной группе

к последнему этапу (31–38%;  $p < 0,01$ ), в последнем случае, правда, за счет незначимого снижения обсуждаемого показателя в контрольной группе (рис. 3).

Таким образом, предоперационная инфузия ЛС пациентам со сниженной ФИЛЖ вызывает увеличение обсуждаемого показателя на 16,7% ( $p < 0,01$ ). Данные изменения сохраняются и в раннем послеоперационном периоде.

Динамика обсуждаемого показателя в подгруппе с исходно низкой ФИЛЖ ( $< 30\%$ ) у пациентов, получавших ЛС, напоминала таковую в целой группе: исход – 28 (27–28)%; индукция 35 (32–35)%; 24 ч – 34 (31–37)% (значимость различий:  $p = 0,035$ ).

### Влияние ЛС на СИ

Исходный средний СИ в группе «левосимендан» был выше, чем в контрольной группе: 3,0 и 2,9 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,01$ ).

Динамика СИ носила сходный характер с описанными выше изменениями ФИЛЖ (рис. 4). В группе пациентов, получавших ЛС, отмечены рост СИ на этапе «индукция анестезии» (3,0–3,2 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ) и некоторое снижение через 24 ч. В группе «плацебо», наоборот, происходило снижение изучаемого показателя на этапе «индукция» и восстановление до исходных значений через 24 ч: 2,9–2,8–2,9 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup>;  $p = 0,008$ .

Максимальные межгрупповые отличия зафиксированы на II этапе (2,8–3,2 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ), но и на III этапе они оставались значимыми (2,9–3,0 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, в отличие от плацебо, ЛС повышал сократимость левого желудочка (увеличение ФИЛЖ) и увеличивал СИ у пациентов с низкой фракцией изгнания. Данный эффект сохранялся и на следующие сутки, несмотря на выполненную операцию.

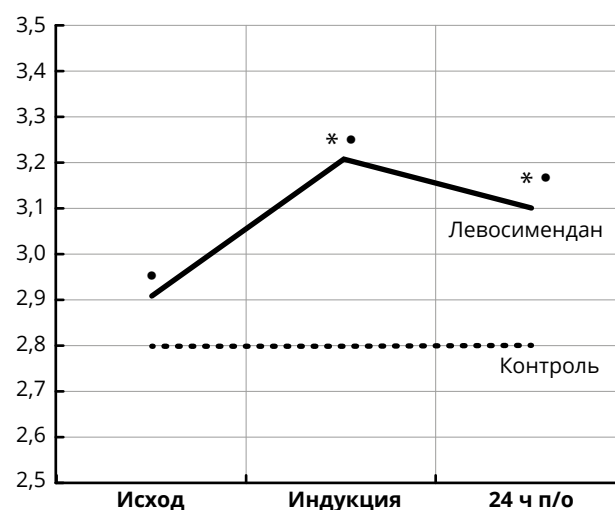


Рис. 4. Динамика СИ (л/мин · м<sup>2</sup>) на этапах исследования в сравниваемых группах

Межгрупповых различий в подгруппе «с низкой фракцией изгнания левого желудочка» не зарегистрировано ( $p < 0,1-0,5$ ).

**Влияние ЛС на содержание NT-proBNP**

Уровень NT-proBNP до начала исследования значимо не отличался у больных сравниваемых групп. Он составил 799 (768; 860) пг/мл в контрольной группе и 775 (726; 845) пг/мл в исследуемой ( $p = 0,26$ ) (рис. 5).

Однако если в контрольной группе на этапе «индукция» уровень NT-proBNP практически не менялся – 781 (754; 881) пг/мл ( $p = 0,12$ ), то в исследуемой группе он уменьшался до 624 (501; 912) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Межгрупповые различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

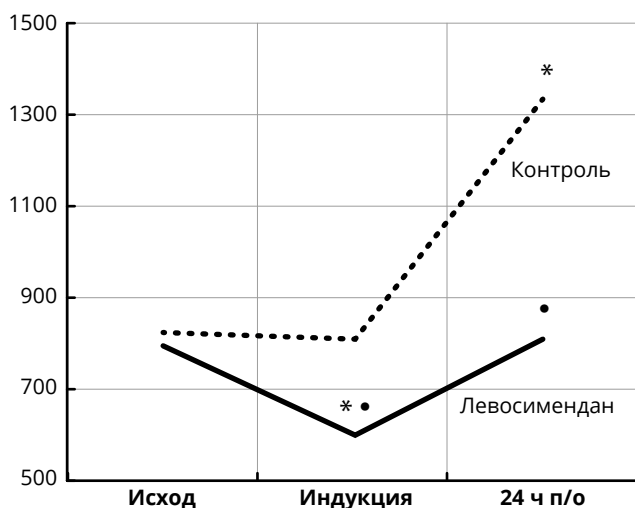


Рис. 5. Динамика содержания NT-proBNP (пг/мл) в плазме крови пациентов исследуемых групп на этапах исследования

Примечание: \* – значимые отличия по отношению к исходу ( $p < 0,05$ ); • – значимые отличия по отношению к контрольной группе.

Существенные отличия между группами на заключительном этапе исследования только увеличивались: 1 327 (1 090; 1 673) пг/мл в контрольной группе против 667 (567; 871) пг/мл в основной ( $p < 0,001$ ). Как видно из рис. 5, подобный результат явился следствием резкого увеличения концентрации NT-proBNP в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), тогда как в группе «левосимендан» значимых изменений не происходило.

Статистически значимых межгрупповых отличий в частоте развития инфарктов и инсультов в раннем послеоперационном периоде не обнаружено (табл. 3). В то же время количество больных, нуждавшихся в инотропной поддержке в интра- и ближайшем послеоперационном периоде, в группе «левосимендан» было значимо меньше (табл. 3).

При этом доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения, также существенно отличалась: в контрольной группе она составляла 7 (5; 8) мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>, а в исследуемой – 0 (0; 5) мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение результатов**

Итак, операция приводила к некоторому снижению ФИЛЖ и СИ в контрольной группе. В противоположность этому инфузия ЛС сопровождалась ростом обсуждаемых показателей на этапе «индукция анестезии» и стабильностью на достигнутом уровне на заключительном этапе исследования. Полученные данные не противоречат наблюдениям M. Ponschab et al. [11]. Сходные результаты были получены и в исследовании Katsaragakis S. et al. (2009), выполненном у 9 пациентов некардиохирургического профиля [5]. Оба цитируемых исследования были выполнены без контрольной группы, что затрудняет интерпретацию результатов.

Динамика NT-proBNP претерпевала противоположные изменения: в контрольной группе отмечен двух-трехкратный рост на послеоперационном этапе, тогда как в исследуемой группе наблюдалось снижение уровня обсуждаемого показателя,

Таблица 3

**Показатели послеоперационной летальности и частоты развития серьезных осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых группах**

Показатель	Значение (контроль)	Значение (левосимендан)	Точный критерий Фишера, $p$
Инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции	4/40 (10%)	1/41 (2,4%)	0,36
Инсульт в течение 30 дней после операции	2/40 (5%)	1/41 (2,4%)	1,00000
Количество больных, нуждавшихся в инотропной поддержке в интра- и послеоперационном периодах	33/40 (82,5%)	18/41 (43,9%)	0,001
Inotropes score	7 [5; 8]	0 [0; 5]	0,00001

сохраняющееся и через 24 ч после выполнения хирургического вмешательства. Единственным доступным исследованием, в котором проводили оценку изменений NT-proBNP при профилактическом применении ЛС в некардиальной хирургии, является отечественная работа А. Н. Корниенко и др. [1]. Наши данные не противоречат предположениям, высказанным авторами цитируемой публикации.

Косвенным свидетельством эффективности препарата явилась тенденция к уменьшению количества пациентов, нуждавшихся в инотропной поддержке добутамином, а в том случае, если такая потребность все-таки возникала, необходимая доза препарата была существенно ниже, чем в контроле. Post hoc-анализ не выявил существенных отличий от описанной картины в подгруппах больных с низкой ФИЛЖ (< 30%).

Таким образом, у пациентов со сниженной ФИЛЖ предоперационная инфузия ЛС действительно сопровождалась улучшением сократимости миокарда.

### Выводы

1. В контрольной группе у больных выбранной категории операция не приводила к значимым изменениям ФИЛЖ и СИ, но сопровождалась ростом NT-proBNP на 38,5% ( $p < 0,01$ ). Данные изменения сохранялись через 24 ч после выполнения операции.

2. Предоперационная инфузия ЛС со скоростью 0,05–0,1 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> пациентам со сниженной ФИЛЖ приводит к ее увеличению на 16,7% ( $p < 0,01$ ), СИ – на 10,3% ( $p < 0,01$ ) и снижению содержания в крови NT-proBNP на 24,1% ( $p < 0,01$ ) через 24 ч после начала инфузии ЛС. Изменения сохраняются как минимум 24 ч после операции.

### Ограничения исследования

Исследование выполнено на относительно небольшой выборке. В этой связи, по-видимому, есть основания доверять результатам, получившим статистическую значимость. Вместе с тем отсутствие межгрупповых различий по частоте развития инфаркта миокарда в ранние сроки после выполненной операции, констатированное в ходе проводимого исследования, скорее всего, не может явиться основанием для вывода об отсутствии у ЛС кардиопротекторных свойств. Данный аспект обсуждаемой проблемы нуждается в дальнейшем изучении.

Отсутствие различий в динамике изучаемых показателей в подгруппах со сниженной (менее 50%, но более 30%) и низкой (менее 30%) ФИЛЖ при инфузии ЛС по тем же причинам не позволяет отвергнуть предположение об усилении эффекта тестируемого препарата у пациентов по мере снижения ФИЛЖ.

### Конфликт интересов

В. В. Лихванцев является лектором компании Orion-Pharma (Финляндия) и получает вознаграждение за свои выступления.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

*Военно-медицинская организация,  
Московская область, г. Голицыно.*

#### **Убасев Юрий Витальевич**

*ординатор ОПИТ № 2.*

*E-mail: urrygeler13@gmail.com*

#### **Сунгуров Владимир Александрович**

*кандидат медицинских наук,*

*заместитель начальника госпиталя по анестезиологии и реаниматологии.*

*E-mail: urrygeler13@gmail.com*

*ГБУЗ МО «Московский областной*

*научно-исследовательский клинический институт*

*им. М. Ф. Владимирского»,*

*129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.*

#### **Скрипкин Юрий Вольдемарович**

*заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1.*

*E-mail: skripkin62@gmail.ru*

#### **Забелина Татьяна Сергеевна**

*научный сотрудник отделения реаниматологии.*

*E-mail: tatazabelina@mail.ru*

#### **Лихванцев Валерий Владимирович**

*доктор медицинских наук, профессор,*

*руководитель отделения реаниматологии.*

*Тел.: 8 (495) 681–52–92.*

*E-mail: lik0704@gmail.com*

#### **Ломиворотов Владимир Владимирович**

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения*

*им. акад. Е. Н. Мешалкина»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,*

*доктор медицинских наук, профессор,*

*заместитель директора.*

*630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.*

*E-mail: vvlom@mail.ru*

#### **Марченко Денис Николаевич**

*ГБУЗ «ГКБ № 81» Департамента здравоохранения г. Москвы,*

*врач отделения анестезиологии и реаниматологии.*

*127644, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10.*

*E-mail: Zniteno@mail.ru*

## Литература

1. Корниенко А. Н., Добрушина О. Р., Зинина Е. П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций // *Общ. реаниматол.* – 2011. – Т. VII, № 5. – С. 57–66.
2. Левосимендан (Levosimendan): инструкция, применение и формула // *Энциклопедия лекарств РТС* – [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3192.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3192.htm)
3. Demeyere R., Herrijgers P., Flameng W. Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass // *Crit. Care.* – 2002. – Vol. 6. – P. 65–66.
4. Follath F, Cleland J. G., Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 196–202.
5. Katsaragakis S., Kapralou A., Drimousis P. et al. Prophylactic preoperative levosimendan administration in heart failure patients undergoing elective non-cardiac surgery: A preliminary report // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 185–192.
6. Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M. et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 634–646.
7. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23, № 18. – P. 1422–1432.
8. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P. et al. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? // *Curr. Drug Targets.* – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 863–871.
9. Nijhawan N., Nicolosi A. C., Montgomery M. W. et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 34, № 2. – P. 219–228.
10. Pearse R. M., Moreno R. P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study // *Lancet.* – 2012 – Vol. 380. – P. 1059–1065.
11. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N. et al. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 627–633.
12. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion // *Internat. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 184. – P. 323–336.

## References

1. Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *Obsch. Reanimatol.*, 2011, vol. VII, no. 5, pp. 57–66. (In Russ.)
2. Levosimendan: guidelines, use instructions and formula. Medication encyclopedia. (In Russ.) [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3192.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3192.htm)
3. Demeyere R., Herrijgers P., Flameng W. Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass. *Crit. Care*, 2002, vol. 6, pp. 65–66.
4. Follath F, Cleland J.G., Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet*, 2002, vol. 360, pp. 196–202.
5. Katsaragakis S., Kapralou A., Drimousis P. et al. Prophylactic preoperative levosimendan administration in heart failure patients undergoing elective non-cardiac surgery: A preliminary report. *Hellenic. J. Cardiol.*, 2009, vol. 50, pp. 185–192.
6. Landoni G., Biondi-Zoccai G., Greco M. et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.*, 2012, vol. 40, no. 2, pp. 634–646.
7. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur. Heart J.*, 2002, vol. 23, no. 18, pp. 1422–1432.
8. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P. et al. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function?. *Curr. Drug Targets*, 2009, vol. 10, no. 9, pp. 863–871.
9. Nijhawan N., Nicolosi A.C., Montgomery M.W. et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1999, vol. 34, no. 2, pp. 219–228.
10. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*, 2012, vol. 380, pp. 1059–1065.
11. Ponschab M., Hochmair N., Ghazwinian N. et al. Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008, vol. 25, no. 8, pp. 627–633.
12. Toller W., Heringlake M., Guarracino F. et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International Journal of Cardiology*, 2015, vol. 184, pp. 323–336.