

Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality?

Antonio Pisano, Giacomo Monti and Giovanni Landoni c

Curr Opin Anesthesiol 2016, 29:454–461

Левосимендан: новые показания и данные по снижению периоперационной смертности при его применении?

Перевод Охотника В.Д.



Левосимендан: новые показания и данные по снижению периоперационной смертности при его применении?

Antonio Pisano, Giacomo Monti, and Giovanni Landoni

Цель обзора

В течение последних лет периоперационное применение левосимендана у пациентов кардиохирургического профиля расширится. Более того, к нему были предложены новые показания, такие как лечение сердечной недостаточности, связанной с течением сепсиса. В настоящем обзоре, мы обсуждаем наиболее свежие данные при таковых условиях.

Данные недавних исследований

Судя по всему, подтверждается, что левосимендан снижает смертность пациентов, которые переносят операции на сердце. В частности, он, по-видимому, является единственным инотропным препаратом, который благоприятно влияет на выживаемость при любых клинических условиях. Более того, было показано, что левосимендан оказывает кардиопротективное действие, снижает риск развития острого повреждения почек, потребность в заместительной почечной терапии и длительность пребывания кардиохирургического больного в ОРИТ. Наконец, было предположено, что левосимендан снижает смертность пациентов с септическим шоком и улучшает нарушенную работу почек в исходе критического состояния.

Резюме

Хотя существует серьёзное обоснование применению левосимендана в интенсивной терапии критических состояний, в том числе в периоперационном периоде, доказательства этому основаны, главным образом, на небольших рандомизированных клинических исследованиях, зачастую с низким качеством данных, результаты которых приобретают значительный вес только при их объединении в мета-анализ. Более того, некоторые аспекты, связанные с тем, какая группа пациентов сможет получить наибольшую пользу получая левосимендан, а также с оптимальным временем его назначения и вероятными побочными эффектами – все эти аспекты нуждаются в последующем уточнении. Существенному пониманию вопроса по существу наверняка вскоре помогут результаты нескольких крупных многоцентровых исследований, которые идут в настоящее время.

Ключевые слова

кардиохирургия, левосимендан, синдрома малого сердечного выброса, смертность, сепсис



ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что во многих исследованиях к левосимендану до сих пор относятся как к «новому» препарату, он был разработан больше 20 лет назад [1], а в клиническую практику вошёл в 2000 году [2]. Первоначально показанный при лечении острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ADHF) [3,4], в настоящее время левосимендан всё больше и больше применяется в других различных ситуациях [3,4,5,6], например у больных с развивающейся сердечной недостаточностью, когда он назначается периодически или спорадически [4], или же у пациентов, перенёвшим операцию на сердце, в периоперационном периоде [5]. Механизм действия левосимендана, возможно обуславливающего улучшение выживаемости, вероятно, является двухкомпонентным (Рис. 1): с одной стороны, уникальный инотропный механизм группы сенситизаторов кальция, к которой относится левосимендан (а именно, увеличение чувствительности тропонина С к кальцию) позволяет нам улучшить сердечный выброс без реализации наиболее вредных побочных эффектов, характерных для других инотропов, особенно для катехоламинов (без увеличения потребления кислорода миокардом, развития ишемии миокарда и желудочковых аритмий) [1,7]; с другой стороны, считается, что левосимендан обладает прямым кардиопротективным действием (феномен прекондиционирования и антиоглушения) за счёт активации им аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов (КАТФ) в митохондриях кардиомиоцитов [1,5,8]. Левосимендан также вызывает вазодилатацию в связи с открытием аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов гладких миоцитов кровеносных сосудов [1,3,5]: это может способствовать улучшению функции миокарда (посредством увеличения коронарного потока крови), но также может вызвать или ухудшить артериальную гипотензию, что ограничивает его применение при некоторых обстоятельствах [2,3,8]. Другим преимуществом левосимендана по сравнению с остальными инотропами является его длительное действие (вплоть до 1-1.3 недель после окончания 24-х часовой инфузии), обусловленное его активным метаболитом OR-1896 [1,3,5,8].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Растущее количество доказательств позволяет предположить, что периоперационное назначение левосимендана может снизить смертность у пациентов кардиохирургического профиля.
- Среди новых возможных показаний наиболее многообещающим выглядит лечение сердечной недостаточности у пациентов с сепсисом



- Поскольку таковые доказательства в основном вытекают из мета-анализов или небольших RCT, применение левосимендана в таких условиях, вероятно, будет лучше определено поле публикации результатов крупных многоцентровых исследований которые продолжаются в настоящее время.

В первой международной согласительной конференции, проведённой в сети Интернет и посвящённой снижению смертности в периоперационном периоде [9], равно как и в её материалах после недавнего обновления [10], о назначении левосимендана сообщается как об одном из немногих нехирургических воздействий с рандомизированной доказательной базой, которое приводит к улучшению выживаемости у пациентов хирургического профиля. В частности, небольшое рандомизированное клиническое исследование (RCT) [11] и четыре мета-анализа подобных RCT [12-15] установили, что левосимендан уменьшает смертность пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (LVEF), перенёсших операцию на сердце. Однако, хотя левосимендан и считается самым когда-либо изученным препаратом среди инотропов и вазопрессоров (Рис. 2), доказательства, касающиеся его благоприятных эффектов основываются на небольших моноцентровых RCT [16], к выводам которых нужно относиться с осторожностью (и в основном рассматривать их как сформулированные гипотезы) из-за ограниченной допустимости обобщения их результатов и высокого риска систематической ошибки [17].

С начала 2015 года и по настоящее время во многих различных исследованиях сообщается о благоприятном влиянии левосимендана на уровень смертности или другие существенные исходы заболевания как у пациентов, перенесших операцию на сердце, так и у пациентов в критическом состоянии, включая больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком. В данной статье мы обсудим эти новые данные и постараемся установить в какой мере они подтверждают те новые показания для левосимендана, которые появились в последние несколько лет (как то его применение в кардиохирургии с целью снижения периоперационной смертности), а также предложим дополнительные показания, такие как лечение септического шока и его назначение у больных в критическом состоянии для улучшения работы почек в исходе заболевания.



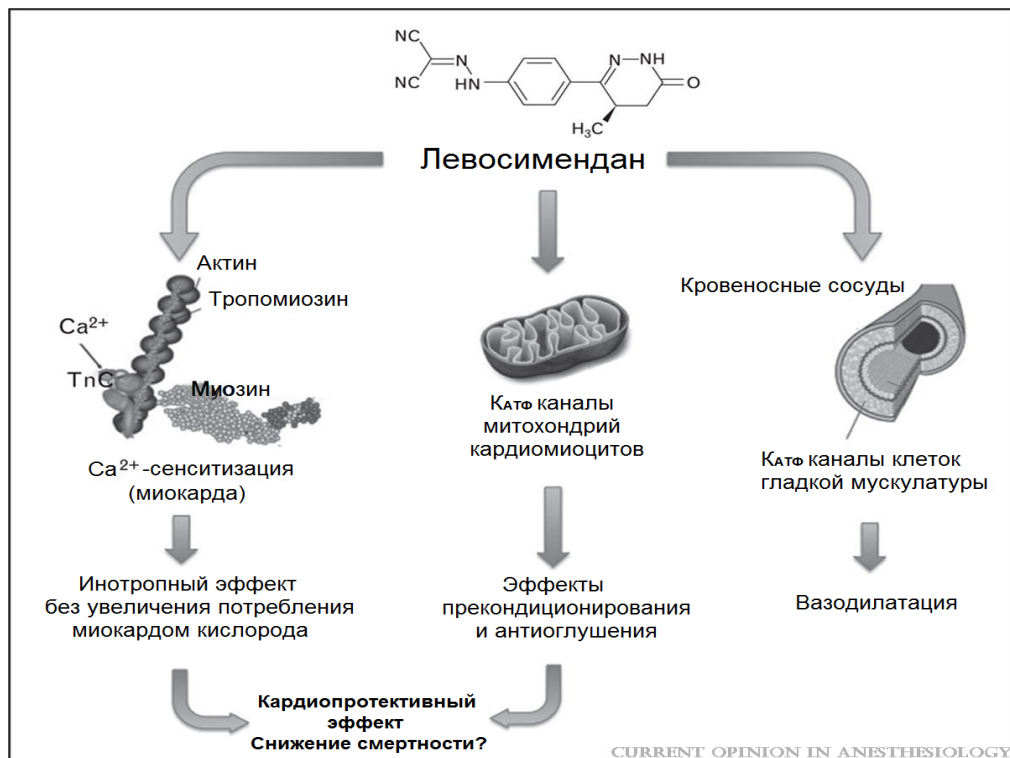


РИСУНОК 1. Механизм действия левосимендана. TnC – тропонин С.

ЛЕВОСИМЕНДАН И СМЕРТНОСТЬ

В 2015-2016 годах восемь новых мета-анализов подтвердили возможную роль левосимендана в снижении смертности при различных условиях [4,7,16,18,19,20,21,22]. Belletti *et al.* отобрали 177 исследований (включивших в общем 28280 пациентов) в которых инотропные и/или вазопрессорные препараты (см. Рис.2) сравнивались с плацебо или наилучшим доступным лечением (исключая инотропы/вазопрессоры) при каких-либо состояниях; среди прочих рассматривались операция на сердце, крупные операции не кардиологического характера, кардиологические нозологии (главным образом, острая или хроническая сердечная недостаточность) и критические состояния у пациентов ОРИТ. Было обнаружено, что только левосимендан (48 RCT) ассоциировался со значительным снижением смертности [отношение шансов (RR) 0.80, 95% доверительный интервал (CI) 0.68 – 0.94, P=0.008]. Интересно, что повышенный уровень смертности, вопреки тому, что предполагали ранее, не был связан с назначением инотропных препаратов, особенно пациентам с сердечной недостаточностью [23-27], а также и тем, кому предстояли операции на сердце [28,29]. Наоборот, было обнаружено значительное уменьшение уровня смертности, когда в связи с вазоплегией, при сепсисе и операциях на сердце были назначены инотропы. Данные выводы означают, что колебаний при назначении инотропов (когда они действительно необходимы) быть не должно, и что левосимендан может



стать препаратом выбора, когда это возможно, как единственный инотропный препарат, ассоциированный с увеличением выживаемости во всех клинических случаях. Silvetti и Nieminen [4] изучив попеременное применение левосимендана у пациентов при развившейся сердечной недостаточности, представили недавно мета-анализ семи RCT (включивший 438 пациентов в целом), где обнаружили, что левосимендан значительно снизил смертность [отношение шансов (OR) 0.54, 95% доверительный интервал (CI) 0.32 – 0.91, $P=0.02$], в отличие от других инотропов, таких как добутамин или ингибиторы фосфодиэстеразы-3, которые сами до того либо никак не влияли [30,31], или же даже повышали её уровень [32] в таких же клинических ситуациях. В добавление к обзору всех 25 мета-анализов, опубликованных по левосимендану до сих пор, Pollesello *et al.* [21] подтвердили снижение смертности при назначении левосимендана у пациентов с ADHF в сравнительном мета-анализе, ограничившись в нём шестью двойными слепыми РКИ находящимися в II и III фазе, которые были приняты к рассмотрению органами власти, регулирующими появление левосимендана на рынке. У пациентов с сепсисом, получающих левосимендан недавно было также обнаружено значительное снижение смертности (см. ниже) [20]. Четыре других мета-анализа, в которых сообщалось о преимуществах левосимендана, касающихся выживаемости, проводились в группах кардиохирургических пациентов, и будут обсуждаться в следующем разделе.

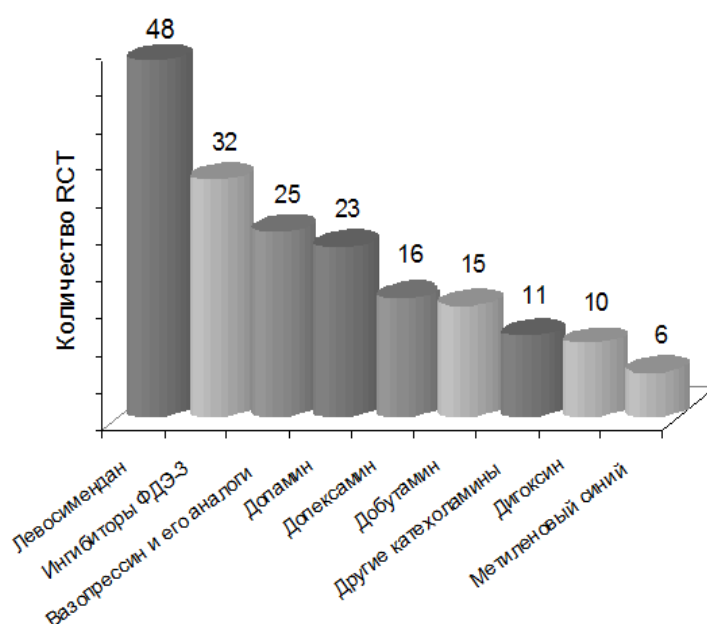


РИСУНОК 2. Количество рандомизированных клинических исследований (RCTs), сравнивающих инотропы и вазопрессоры, опубликованные с 1994 по 2015 гг. ФДЭ-3 – фосфодиэстераза 3; «другие катехоламины» включают эфедрин, эпинефрин, изопротеренол и фенилэфрин. Данные из [7].



ЛЕВОСИМЕНДАН В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Уже несколько лет левосимендан является частью фармакологического арсенала большинства анестезиологов и intensivистов, работающих в сфере кардиологии, особенно при их встрече с пациентами группы высокого риска (например, с пациентами с низкой фракцией выброса левого желудочка до операции, которым предстоит операция коронарного шунтирования) [8]. Также полезно иметь в наличии препарат, с более благоприятным влиянием с точки зрения выживаемости когда инотропная поддержка является обязательной, как, например, при лечении послеоперационного синдрома малого сердечного выброса (LCOS). Применение левосимендана в кардиохирургии недавно было систематизировано комиссией в составе 27 европейских экспертов [5], основные рекомендации которых сообщаются в Таблице 1.

Большинство исследований, опубликованных вскоре после данного консенсусного документа, похоже, подтверждают благоприятное влияние левосимендана как на выживаемость, так и на другие исходы вследствие операций на сердце (Таблица 2).

Таблица 1. Основные рекомендации по применению левосимендана у пациентов, которым предстоит кардиохирургическая операция, сформулированные комиссией в составе 27 европейских экспертов

Показания	Назначается перед операцией пациентам с нарушением работы правого или левого желудочков
Дозирование	Инфузия 0.1 мг/кг/мин в течение 24 часов или же до пустого флакона. Болюсную начальную дозу необходимо избегать, когда препарат назначается вне операционной, но она может быть рассмотрена когда инфузия началась во время или после индукции анестезии
Время назначения	Назначение ЛС за день до операции рассматривается как наилучшее время для начала преоперационной инфузии левосимендана
Мониторинг	Во время инфузии необходимо проводить адекватный гемодинамический мониторинг состояния пациента для раннего обнаружения и быстрого лечения побочных эффектов, таких как гиптензия
Применение с вазопрессорами и другими инотропами	При развитии чрезмерной вазодилатации и гипотензии необходимо подключить инфузию норэпинефрина или вазопрессина. Добутамин является препаратом выбора, если понадобится дополнительная инотропная поддержка



Таблица 2. Список исследований по левосимендану в области кардиохирургии, опубликованных с 2015 года.

Название исследования	Дизайн исследования	Группы больных	N	Сравниваемые параметры/ЛС/группы пациентов	Основные выводы
Greco et al. [19]	сетевой мета-анализ	кардиохирургические пациенты	2647	Добутамин, эноксимон, милринон или плацебо	Левосимендан – единственный инотропный вазодилататор снижающий смертность по сравнению с плацебо
Lim et al. [16]	мета-анализ	кардиохирургические пациенты со сниженной LVEF	965	Плацебо или другая терапия поддержки	Левосимендан в раннем послеоперационном периоде снижает смертность, риск AKI и ICU LOS
Zhou et al. [22]	мета-анализ с использованием модели случайных эффектов	кардиохирургические пациенты	1345	Плацебо или другие инотропные средства	Левосимендан в послеоперационном периоде снижает смертность, риск AKI, потребность в RRT, продолжительность MV и ICU LOS
Qiao et al. [18]	мета-анализ	кардиохирургические пациенты группы высокого риска с MODS	440	Добутамин, милринон или плацебо	Левосимендан снижает послеоперационную смертность по сравнению с добутамином или милриноном, но не с плацебо Левосимендан также снижает выброс сердечных Tn и риск AF
Avalos et al. [33]	ретроспективное исследование	пациенты с LVSD, которым предстоит плановая	146	Пациенты не получающие левосименд	У пациентов, получающих левосимендан, снижается частота



		операция на сердце		ан	развития LCOS, ниже пиковые значения Tn и Cr, короче период MV Риски развития AF (впервые выявленной), а также величины LOS и смертности на 30 день отличались незначительно
Treskatsch et al. [34]	ретроспективное исследование	кардиохирургические пациенты, получающие левосимендан	159	Раннее`/ позднее начало инфузии левосимендана	Позднее назначение сопровождалось увеличением внутрибольничной смертности и смертности в течение 1 года, продолжительности MV, частоты развития AKI, потребности в RRT
Malik et al. [35]	RCT	пациенты с диастолической дисфункцией и сохранной LVEF, которым предстоит CABG	30	Нитроглицерин	Эхографические признаки диастолической дисфункции уменьшаются под влиянием левосимендана
Juhl-Olsen et al. [36]	RCT	пациенты с гипертрофией миокарда ЛЖ и сохранной LVEF, которым предстоит AVR	20	Плацебо	Различий по влиянию на эхографические признаки как систолической, так и диастолической дисфункции сердца не обнаружено
Salgado Filho et al. [37]	RCT	пациенты, которым провели CABG	81	Эпинефрин	По сравнению с левосименданом, эпинефрин снижает индекс MPI ЛЖ после проведения CPB и увеличивает частоту успешного отлучения от CPB с первой попытки



AF (ФЖ) – atrial fibrillation, фибрилляция желудочков; AKI – acute kidney injury, острое повреждение почек; AVR – aortic valve replacement, замена аортального клапана; CABG – coronary artery bypass graft, аорто-коронарное шунтирование; CPB – cardiopulmonary bypass, искусственное кровообращение; Cr – creatinine, креатинин; ICU – intensive care unit, отделение реанимации и интенсивной терапии; LCOS – low cardiac output syndrome, синдром малого сердечного выброса; LOS – length of stay, длительность пребывания; LVEF – left ventricle ejection fraction, фракция выброса левого желудочка; LVSD – left ventricle systolic dysfunction, систолическая дисфункция левого желудочка; MODS – multiple organ dysfunction syndrome, синдром полиорганной недостаточности; MPI – myocardial performance index, индекс производительности миокарда; MV – mechanical ventilation, искусственная вентиляция; RCT – randomized clinical trial, рандомизированное клиническое исследование; RRT – renal replacement therapy, заместительная почечная терапия; Tn – troponin, тропонин.

`- в пределах одного часа от момента поступления в ОРИТ.

Недавние доказательства снижения смертности у кардиохирургических больных.

Несмотря на тот факт, что у кардиохирургических пациентов инотропы применяются вплоть до 90% случаев [7], очень немногие исследования сравнивают различные инотропные препараты напрямую, в связи с чем качество данных, касающихся возможных преимуществ относительно уровня выживаемости при использовании того или иного препарата, остается низким. Greco *et.al* [19] недавно представили мета-анализ с использованием Байесовской сети (байесовская сеть - графовая вероятностная модель может быть использована для вычисления вероятности того, чем болен пациент по наличию или отсутствию ряда симптомов, основываясь на данных о зависимости между симптомами и болезнями), включивший 2467 пациентов, поучаствовавших в 46 RCT, в которых кардиотоники, в том числе добутамин, эноксимон, милринон и левосимендан сравнивались либо с плацебо, либо друг с другом при кардиохирургических вмешательствах. Эти авторы обнаружили, что только применение левосимендана, по сравнению с плацебо, сопровождалось снижением смертности (нижнее значение отношения шансов (OR) 0.48, 95% интервал доверия 0.28 – 0.80), и предположили, что левосимендану присущ самый низкий риск смертности по сравнению с добутамином, ингибиторами фосфодиэстеразы-3 и плацебо. Lim и *et.al* [16] проанализировали 11 RCT, сообщивших о ранней смертности пациентов, имевших LVEF ещё до операции, которые методом случайной выборки получали левосимендан или либо плацебо, или же другую поддерживающую терапию до, во время и после кардиохирургического вмешательства. Общая внутрибольничная смертность составила 5.5% в группе больных, получавших левосимендан (483 пациента) и 9.1% в контрольной группе (482 пациента) (OR 0.48, 95% CI 0.23-0.76, P=0.004). При мета-анализе с использованием модели случайных эффектов, включившем 13 исследований (и 1345 пациентов в целом), изучив влияние левосимендана на работу почек после кардиохирургических операций, Zhoe *et.al* [22] обнаружили значительное снижение смертности в послеоперационном периоде (OR 0.41, 95% CI 0.27-0.62, P<0.001). Наконец, в мета-анализе 10 RCT, включивших пациентов кардиохирургического профиля группы высокого риска с синдромом полиорганной



недостаточности (MODS), было обнаружено, что левосимендан также снижает послеоперационную смертность по сравнению как с добутамином (OR 0.40, 95% CI 0.17-0.96, P=0.04), так и с милриноном (OR 0.20, 95% CI 0.05-0.86, P=0.04), но не с плацебо [18]. Любопытно, что все девять мета-анализов, опубликованные по настоящее время, которые сообщают о влиянии левосимендана на смертность у кардиохирургических пациентов, сходятся в том, что он значительно снижает смертность [21]. Однако же, принимая во внимание признанные ограничения мета-анализа (и, в частности, сетевого мета-анализа), многие из данных исследований будут ограничены и в дальнейшем в связи с высоким риском систематической ошибки, недостаточным качеством данных и маленьким размером выборки в большинстве включенных RCT.

Другие возможные благоприятные эффекты

Ранее у пациентов, которые перенесли кардиохирургическую операцию, левосимендан был показан с целью кардиопротекции, улучшения работы сердца при гипертрофии левого желудочка и/или диастолической дисфункции, а также ввиду его благоприятного влияния на работу печени и почек, для снижения продолжительности лечения в больнице и отделении ОРИТ [5, 8]. Некоторые из этих эффектов также были обоснованы в недавних исследованиях, хотя ни одно из них (три мета-анализа из числа упомянутых выше [16,18,22], два ретроспективных исследования [33, 34] и одно небольшое РКИ [35]) не имело достаточной доказательной базы.

Меньшее пиковое значение уровня тропонина у пациентов, получающих левосимендан, было обнаружено как в мета-анализе, проведенном Qiao *et al.* [18], так и в ретроспективном исследовании среди 146 пациентов с левожелудочковой систолической дисфункцией, перенёсших плановые кардиохирургические вмешательства в период с 2006 по 2013 год [33]. В последней группе больных, у 13 пациентов, которые получали левосимендан до операции (в пределах 72 часов до неё) пик тропонина I в послеоперационном периоде составил 1.9 ± 1.8 нг/мл, а у пациентов, его не получавших, он достиг 10.4 ± 3.2 нг/мл (P=0.02). Более того, среди этих 13 пациентов LCOS проявился у меньшего процента больных по сравнению с остальными (7.7 vs 43.6%, P=0.012)[33]. Более редкие эпизоды развития LCOS (OR 0.24, 95% CI 0.15-0.36) также были обнаружены в четырёх РКИ, представивших данные по этому вопросу в вышеупомянутом мета-анализе, проведенном Lim *et al.* [16].

Malik *et al.* [35] методом случайной выборки отобрали 30 пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию и LVEF 55%, которым предстояла операция аорто-коронарного шунтирования с использованием экстракорпорального кровообращения. Эти пациенты получали или левосимендан, или нитроглицерин путём инфузии, начатой ещё до разреза кожи и продолжающейся до момента поступления в ОРИТ с целью сравнения эффектов двух препаратов при помощи (трансэзофагеальных) эхокардиографических признаков диастолической дисфункции. Данные



признаки оценивались относительно первоначального состояния, во время выделения левой внутригрудной артерии, и во время ушивания кожи. Уровни N-концевого фрагмента про-В-натрийуретического пептида (NT-proBNP) измерялись первоначально, через 12 и 24 часа после операции. В группе пациентов, получающих левосимендан, время изоволемического расслабления и время диастолы были значительно больше по сравнению с первоначальным состоянием и между теми же временными отрезками, чем у пациентов, получающих нитроглицерин. Более того, увеличение уровня про-В-натрийуретического пептида достигало меньших значений у пациентов, получающих левосимендан, что позволяет, помимо прочего, предположить возможное благоприятное влияние левосимендана на диастолическую функцию. Однако, ещё одно небольшое RCT не смогло подтвердить такой положительный эффект на диастолическую функцию. В этом исследовании участвовало 20 пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и LVEF больше 45%, которым предстояла операция по поводу замены аортального клапана. Они случайным образом были распределены на две группы, одной из которых была назначена инфузия левосимендана, а другой – плацебо начиная с 4 часов до операции и до её окончания [36]. Следует отметить, что это исследование было остановлено на ранней стадии из-за очень высокой общей частоты развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде. Эхокардиографические признаки как систолической, так и диастолической функций сердца в двух группах различались незначительно как на первый день, так и вплоть до полугода после операции. Также и в другом недавнем RCT разницы в индексах диастолической функции сердца обнаружено не было. Главной конечной целью этого РКИ была оценка эффектов левосимендана по сравнению с эпинефрином при помощи индекса производительности миокарда (MPI). В этом RCT участвовал 81 пациент, которым предстояло АКШ [37]. Удивительно, что эти авторы также обнаружили более низкое значение индекса MPI в периоде после операции с использованием экстракорпорального кровообращения у группы пациентов, получающих эпинефрин по сравнению с группой, получающей левосимендан (0.26 ± 0.15 vs. 0.39 ± 0.17 , $P=0.0013$). Это означает, что у пациентов, получающих эпинефрин, в отличие от получающих левосимендан, частота успешного «отлучения» от аппарата СРВ с первой попытки выше. Эти два небольших RCT [36, 37], пусть и со значительными методологическими ограничениями, являются одними из первых сообщений, отбивающих охоту рутинно использовать левосимендан у пациентов с сохранённой LVEF, которым предстоит операция на сердце в плановом порядке.

В мета-анализе, проведённом Lim *et al.* у пациентов, получающих левосимендан, было обнаружено снижение частоты развития острого повреждения почек (AKI) в послеоперационном периоде (7.4 vs. 11.5%, OR 0.62, 95% CI 0.40-0.95) [16]. То же самое было обнаружено и Zhou *et al.* (40/460 vs. 78/499, OR 0.51, 95% CI 0.34-0.76, $P=0.002$) [22]. Последнее из



упомянутых исследований также показало снижение необходимости проведения заместительной почечной терапии (RRT) таким пациентам (22/492 vs. 49/491, OR 0.43, 95% CI 0.25-0.76, P=0.002) [22]. Ренопротективное действие левосимендана также было недавно предположено в двух обзорных исследованиях [33, 34]. В когорте пациентов, изученной Avalos *et al.* [33], у тех из них, кто получал левосимендан до операции, пиковые значения креатинина плазмы были ниже (0.98 ± 0.4 vs 1.3 ± 0.7 мг/дл или $89,1 \pm 36,4$ vs $118,2 \pm 63,7$ мкмоль/л, P=0.03). Treskatsch *et al.* [34] проанализировали сведения о 159 кардиохирургических пациентах, которым был назначен левосимендан и обнаружили снижение как частоты АКІ (P=0.002) так и необходимости RRT (P=0.003) у тех пациентов, которые получали левосимендан заблаговременно (периоперационно и в пределах 1 часа после поступления в ОПИТ). Qiao *et al.* при этом, наоборот, не обнаружили отличий в частоте встречаемости АКІ [18].

Наконец, Lim *et al.* [16], а также Zhou *et al.* [22], установили, что у этих пациентов значительно уменьшается LOS в ОПИТ и/или стационаре, но это мнение не разделяют Qiao *et al.* [18] как и Avalos *et al.* [33].

Вопрос времени: до операции при низкой фракции выброса левого желудочка или после операции при синдроме малого сердечного выброса?

Это необязательно выбор или/или. Как обсуждалось ранее, фактически, в обоих случаях существуют обоснования для применения левосимендана. Однако, согласно мнению экспертов, оптимальным временем начала инфузии является 1 день после операции (особенно у пациентов с левожелудочковой систолической дисфункцией) (см. Табл. 1) [5]. Всего три недавних исследований являются хотя бы слабо, но информативными в этом отношении [16, 33, 34]. Как было сказано до этого, в ретроспективном исследовании Avalos *et al.* [33] сообщалось о благоприятных эффектах левосимендана и преоперационном эффекте «прекондиционирования» при его применении. В своём мета-анализе Lim *et al.* [16] предположили, что начало операции является лучшим временем для начала инфузии. Наконец, Treskatsch *et al.* [34] сообщили об увеличении как внутрибольничной смертности, так и о смертности в течение первого года и, как было упомянуто, об увеличении частоты встречаемости АКІ и потребности в RRT среди пациентов, которые начали получать левосимендан после их первого часа пребывания в ОПИТ по сравнению с теми, кто начал его получать заблаговременно. Три продолжающихся в настоящее время (LEVO-CTS, СНЕЕТАН) или же только закончившихся (LICORN) крупных RCT исследуют пре- и постоперационное применение левосимендана в кардиохирургии, и, вероятно, предоставят важную информацию по этому предмету. Фактически, исследования LICORN (NCT 02184819, Франция) и LEVO-CTS (NCT02025621, США) включают случайную выборку пациентов с LVEF, которые получают либо левосимендан, либо плацебо во время



индукции анестезии и перед операцией, соответственно, в то время, как в исследовании СНЕЕТАН (HSR-LEVO) (NCT00994825, Италия) случайным образом отобраны пациенты, главным образом, с послеоперационным LCOS [38].

Побочные эффекты

Как уже упоминалось, левосимендан вызывает вазодилатацию и может привести к возникновению гипотонии или усугубить её. В самом деле, *post-hoc* анализ («пост-фактум», син. ретроспективный анализ) исследования REVIVE (которое включает пациентов с ADHF, получающих болюсную дозу препарата до назначения непрерывной инфузии) показал, что исходно низкое давление было ассоциировано с увеличением смертности [2]. Однако, возможно, что эта проблема менее важна в условиях ОРИТ/операционной, когда давление строго контролируется, а гипотония быстро и легко корректируется.

При ретроспективном анализе RCT по применению левосимендана у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, Lahtinen *et al.* [39] обнаружили, что у пациентов, получающих левосимендан после операции на клапанах сердца, увеличивается риск кровотечения в послеоперационном периоде, возможно вызванный нарушением функции тромбоцитов из-за ингибирования фосфо-диэстеразы [8]. По нашим сведениям, никаких других сообщений в связи с этим не было.

Хотя применение левосимендана, как сообщалось, сопровождается увеличением частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью [8], данный мета-анализ обнаружил значительное снижение такого риска у кардиохирургических пациентов, получающих левосимендан [12]. Более низкая частота развития фибрилляции предсердий у пациентов, получающих левосимендан, также была обнаружена в мета-анализе, проведённом Qiao *et al.* [18], тогда как в ретроспективном анализе Avalos *et al.* [33] разницы обнаружено не было. Наконец, как было упомянуто, RCT Juhl-Olsen *et al.* [36] было остановлено преждевременно из-за общей чрезмерной частоты развития фибрилляции предсердий с тенденцией к увеличению частоты в группе пациентов, получающих левосимендан. Надо надеяться, что идущие в настоящее время крупные исследования также прольют немного света и на эту спорную тему.

ЛЕВОСИМЕНДАН И СМЕРТНОСТЬ

Хотя её механизмы известны не слишком хорошо, теперь ясно, что сердечная недостаточность присутствует почти у 50% пациентов с сепсисом [40]. Zangrillo *et al.* [20] провели мета-анализ семи RCT (всего 246 пациентов), сравнивая применение левосимендана и стандартных инотропных препаратов (таких как добутамин) у пациентов с сепсисом и обнаружили значительное снижение смертности у тех из них, кто получал левосимендан (47 vs. 61%, RR 0.79, 95% CI 0.63-0.98, P=0.03). Также в этой



группе уровень лактата был значительно ниже. Нужно отметить, что различия в группах, касающиеся величин среднего артериального давления и применения норадреналина не были представлены. Благоприятное влияние левосимендана как на сердечную недостаточность, так и на маркеры воспаления было недавно подтверждено на модели сепсиса у животных [41] и может быть объяснено как инотропным, так и плеiotропным (включая противо-воспалительный) эффектами, оказываемыми левосименданом [40, 41]. В другом крупном многоцентровом RCT, проходящем в Великобритании и изучающем эффекты 24-ёх часовой инфузии левосимендана у пациентов с септическим шоком (исследование LeoPARDS) недавно было закончено формирование выборки среди пациентов [42].

Помимо этого, в мета-анализе, рассмотревшем 33 RCT и включившем 3879 кардиохирургических пациентов, находящихся в критическом состоянии, было обнаружено значительное снижение как частоты развития АКГ (RR 0.79, 95% CI 0.63-0.99, P=0.048), так и назначения RRT (RR 0.52, 95% CI 0.32-0.86, P=0.01) [43]. Данный вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Наконец, предполагается благоприятное действие левосимендана при аневризматическом субарахноидальном кровотечении [44], но доказательств этому в настоящее время недостаточно.

СТОИМОСТЬ-ЭФФЕКТ

При использовании левосимендана большое беспокойство вызывает его высокая стоимость. Однако, два недавних фармакоэкономических исследования (оба были представлены компанией, которая распространяет левосимендан в стационарах, где работают авторы статьи) позволяют предположить, что применение левосимендана может привести к экономии денежных средств, главным образом, за счёт сокращения LOS в стационаре: как в отделении кардиологии [45], так и в отделении кардиохирургии [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня постепенно нарастает объём данных, позволяющих предположить благоприятное влияние левосимендана на исходы заболеваний, в том числе и на смертность как у кардиохирургических пациентов, так и у пациентов в критическом состоянии (особенно при сепсисе). Однако, доказательства этому основаны главным образом на небольших RCT, зачастую с низким качеством данных, результаты которых приобретают значительный вес только при их объединении в мета-анализ. Хотя существует серьёзное обоснование тому, что применять левосимендан необходимо, особенно перед кардиохирургической операцией у пациентов с сердечной недостаточностью, мы с нетерпением ждём результатов трех крупных многоцентровых RCT, которые идут в настоящее время, поскольку как это нередко бывает, выводы предыдущих моноцентровых исследований и мета-анализов могут не подтвердиться или даже быть опровергнуты последующими крупными многоцентровыми исследованиями, особенно в такой непростой отрасли



медицины как интенсивная терапия критических состояний, в том числе в периоперационном периоде [17]. Также нельзя, например, исключить, что отмеченные эффекты являются переоценёнными по своей значимости и могут быть связаны с протоколами лечения и объёмом деятельности отдельных центров, либо проявляются ограниченно у определённой подгруппы пациентов.

Несмотря на то, что схожие благоприятные эффекты левосимендана весьма вероятно могут быть также достижимы и в других областях хирургии, доказательства этому до сих пор носят отрывочный характер – всего лишь несколько сообщений о клинических случаях назначения левосимендана до или после операции у пожилых пациентов группы высокого риска, которым была выполнена экстренная лапаратомия [3]. Грядущие грамотно выстроенные исследования, которые будут выполнены также и в иных, не касающихся области кардиохирургии, условиях должны расставить всё по своим местам.

Список сокращений

ADHF – acutely decompensated chronic heart failure, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности;

AF (ФЖ) – atrial fibrillation, фибрилляция предсердий;

AKI – acute kidney injury, острое повреждение почек;

AVR – aortic valve replacement, операция по замене аортального клапана;

CABG – coronary artery bypass graft, аорто-коронарное шунтирование;

CI – confidence interval, доверительный интервал;

CPB (ИК) – cardiopulmonary bypass, искусственное кровообращение;

Cr – creatinine, креатинин;

ICU (ОРИТ) – intensive care unit, отделение реанимации и интенсивной терапии;

LCOS – low cardiac output syndrome, синдром малого сердечного выброса;

LOS – length of stay, длительность пребывания;

LVEF – left ventricle ejection fraction, фракция выброса левого желудочка;

LVSD – left ventricle systolic dysfunction, систолическая дисфункция левого желудочка;



MODS (ПОН) – multiple organ dysfunction syndrome, синдром полиорганной недостаточности;

MPI – myocardial performance index, индекс производительности миокарда;

MV – mechanical ventilation, искусственная вентиляция;

NT-proBNP – N-terminal fragment of pro-B-natriuretic peptide, N-концевого фрагмента про-В-натрийуретического пептида;

RCT – randomized clinical trial, рандомизированное клиническое исследование;

RR – risk ratio, отношение шансов;

RRT – renal replacement therapy, заместительная почечная терапия;

Tn – troponin, тропонин.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

& of special interest && of outstanding interest

1. & Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol* 2016; 203:543–548. *The recent review written, among others, by one of the researchers involved in the development of levosimendan describes the state of art on calcium sensitizers and discusses the role of the pleiotropic effects of levosimendan, in addition to its mere*

calcium-sensitizing action, in the beneficial effects observed with this drug.

2. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5:227–245.

3. & Barbici I, Hedman A, Ewaldsson CA. Use of levosimendan in patients with heart failure in different settings: case reports and treatment guidance. *Heart Lung Vessel* 2015; 7:143–150. *One of the few reports of levosimendan used before and after noncardiac surgery.*

4. Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan



treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 202:138–143.

5. & Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol* 2015; 184:323–336. *A panel of 27 European experts recently codified the use of levosimendan in cardiac surgery after a careful review of available literature.*

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; 40:634–646.

7. && Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015; 115:656–675. *The recent comprehensive meta-analysis led to two important findings: in contrast with current prevailing beliefs, the use of inotropes and vasopressors is not associated per se with increased mortality; moreover, levosimendan seems to be the only inotropic drug associated with reduced mortality.*

8. Shi WY, Li S, Collins N, et al. Peri-operative levosimendan in patients undergoing cardiac surgery: an overview of the evidence. *Heart Lung Circ* 2015; 24:667–672.

9. Landoni G, Rodseth RN, Santini F, et al. Randomized evidence for

reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:764–772.

10. Landoni G, Ruggeri L, Zangrillo A, Bellomo R, editors. *Reducing Mortality in the Perioperative Period*, 2nd edn. Cham, Switzerland: Springer; 2016.

11. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:471–479.

12. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:1224–1232.

13. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomised controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40:634–646.

14. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2011; 15:R140.

15. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:51–57.



16. Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, et al. Levosimendan reduces mortality in adults

with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2015; 30:547–554.

17. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* 2009; 37:3114–3119.

18. Qiao L, Xu C, Li X, et al. Heart calcium sensitizer on morbidity and mortality of high-risk surgical patients with MODS: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:17712–17720.

19. Greco T, Calabro` MG, Covello RD, et al. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth* 2015; 114:746–756.

20.& Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2015; 30:908–913. *The only meta-analysis performed so far about the use of levosimendan in septicpatients and the first investigation reporting a significant reduction in mortality with levosimendan in this population.*

21.& Pollesello P, Parissis J, KivikkoM, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol* 2016; 209:77–83. A

useful review of the 25 meta-analyses published so far on the use of levosimendan in any clinical setting.

22. Zhou C, Gong J, Chen D, et al. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:408–416.

23. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011; 37:290–301.

24. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:57–64.

25. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:515–529.

26. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1810–1816.



27. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325:1468–1475.
28. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, et al. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity scorematched analysis. *Anesthesiology* 2014; 120:1098–1108.
29. Shahin J, DeVarennes B, Tse CW, et al. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15:R162.
30. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012; 38:359–367.
31. Nony P, Boissel JP, Lievre M, et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:191–196.
32. Rapezzi C, Bracchetti G, Branzi A, Magnani B. The case against outpatient parenteral inotropic therapy for advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:S58–S63.
33. A'valos R, MartinezSanz R, Jime' nez JJ, et al. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J Cardiothorac Surg* 2015; 10 (Suppl 1):A310.
34. Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *J Crit Care* 2015; 30:859.e1–859.e6.
35. Malik V, Subramanian A, Hote M, Kiran U. Effect of levosimendan on diastolic function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a comparative study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 66:141–147.
36. Juhl-Olsen P, Jakobsen CJ, Rasmussen LA, et al. Effects of levosimendan in patients with left ventricular hypertrophy undergoing aortic valve replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59:65–77.
37. Salgado Filho MF, Barral M, Barrucand L, et al. A Randomized blinded study of the left ventricular myocardial performance index comparing epinephrine to levosimendan following cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 2015; 10:e0143315.
38. Zangrillo A, Alvaro G, Pisano A, et al. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am Heart J* 2016. (in press).



39. Lahtinen P, Pitkänen O, Musialowicz T. Levosimendan increases bleeding risk after heart valve surgery: a retrospective analysis of a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:1238–1242.
40. Pang D, Aneja RK. Levosimendan for septic myocardial dysfunction: not yet ready for prime time. *Crit Care Med* 2015; 43:2522–2523.
41. Wang Q, Yokoo H, Takashina M, et al. Anti-inflammatory profile of levosimendan in cecal ligation-induced septic mice and in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Crit Care Med* 2015; 43:e508–e520.
42. Orme RM, Perkins GD, McAuley DF, et al. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:199.
43. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel* 2015; 7:35–46. *The first study reporting a favorable effect of levosimendan on renal outcomes (in particular, the risk for renal replacement therapy) in the general population of critically ill patients.*
44. Varvarousi G, Xanthos T, Sarafidou P, et al. Role of levosimendan in the management of subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2016; 34:298–306.
45. Nieminen MS, Buerke M, Parissis J, et al. Pharmacoeconomics of levosimendan in cardiology: a European perspective. *Int J Cardiol* 2015; 199:337–341.
46. Mardiguian S, Kivikko M, Heringlake M, et al. Cost-benefits of incorporating levosimendan into cardiac surgery practice: German base case. *J Med Econ* 2016; 19:506–514. *Levosimendan: new indications and evidence* Pisano et al.

