

Левосимендан: клинические данные, практическое применение и перспективы*

*M.S. Nieminen¹, S. Fruhwald², L.M.A. Heunks³,
P.K. Suominen⁴, A.C. Gordon⁵, M. Kivikko⁶, P. Pollesello⁶*

Левосимендан – инодилатор, показанный для краткосрочного лечения острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, а также в случаях недостаточной эффективности стандартной терапии. Основными фармакологическими эффектами левосимендана являются: а) инотропный – повышение сократимости сердца благодаря сенситизации тропонина С к кальцию; б) вазодилатация; в) кардиопротекция. Два последних эффекта связаны с открытием саркоплазматических и митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что левосимендан улучшает гемодинамику без значимого повышения потребности миокарда в кислороде и уменьшает симптомы острой сердечной недостаточности; эти эффекты не изменяются и не ослабевают на фоне применения β-блокаторов. У пациентов с сердечной недостаточностью левосимендан оказывает благоприятное действие на уровень нейrogормонов. Обычно пациенты с острой сердечной недостаточностью хорошо переносят левосимендан: наиболее частыми нежелательными эффектами у этих пациентов являются гипотензия, головная боль, мерцательная аритмия, гипокалиемия и тахикардия. Проводились исследования по применению левосимендана в других областях, в частности в кардиохирургии, где он продемонстрировал ряд благоприятных гемодинамических и кардиопротективных эффектов и улучшал клинические исходы. Была проведена также оценка эффективности повторного применения левосимендана у пациентов с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью. Получены предварительные положительные результаты применения левосимендана при состояниях, требующих инотропной поддержки, включая правожелудочковую недостаточность, кардиогенный шок, септический шок и кардиомиопатию такоцубо.

Ключевые слова: левосимендан, острая сердечная недостаточность, кардиохирургия, инодилатор с кардиопротективным действием, обзор, шок.

Введение

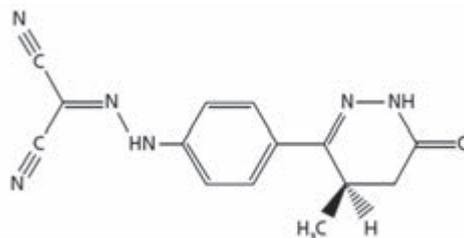
Наряду с большим интересом к разработке новых лекарственных средств для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН) прошлый опыт и возможности применения в настоящем и будущем таких препаратов, как диуретики, вазодилаторы и инотропные лекарственные вещества, остаются предметом для дискуссий и областью, с которой связываются ожидания [1]. Наибольшие разногласия при рассмотрении этих трех классов лекарственных препаратов вызывают инотропные средства [2]. Пока отсутствуют новые многообещающие лекарственные препараты, которые могли бы претендовать на значимую роль в этой области [3], в настоящей работе рассматривается левосимендан – новейшее пополнение в арсенале инотропов и инодилаторов (рисунок).

Левосимендан – инодилатор, разработанный для внутривенного применения у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недоста-

точностью (ОСН). Фармакологические действия левосимендана включают:

- повышение сократимости сердца благодаря сенситизации тропонина С к кальцию [4–8];
- вазодилатацию вследствие открытия калиевых каналов саркоплазматической мембраны в гладкомышечных клетках сосудов [9–12];
- кардиопротекцию благодаря открытию митохондриальных калиевых каналов в кардиомиоцитах [13–16].

При использовании левосимендана в клинических условиях у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось улучшение гемодинамики без значимого повышения потребления кислорода, уменьшение симптомов ОСН, благоприятное действие на уровень нейrogормонов, длительное сохранение действия благодаря образованию активного метаболита, а также сохранение эффекта на фоне применения β-блокаторов [17–26]. Левосимендан характеризу-



Химическая структура левосимендана, (–) энантиомера {[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно}пропандинитрила.

¹ Heart and Lung Center, University of Helsinki Central Hospital, Helsinki, Finland.

² Medizinische Universität, Graz, Austria.

³ Radboud University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.

⁴ Department of Anesthesia and Intensive Care, Children's Hospital, Helsinki, Finland.

⁵ Imperial College/Charing Cross Hospital, London, UK.

⁶ Orion Pharma, Espoo, Finland.

* Английская версия статьи опубликована в журнале Heart Lung Vessel. (2013. V. 5. № 4. P. 227–245).

ется предсказуемым профилем безопасности, не вызывает нарушения диастолической функции, к нему не развивается устойчивость [17, 19, 23, 25, 27, 28]. Наиболее частыми нежелательными событиями, связанными с применением левосимендана, являются гипотензия, головная боль, мерцательная аритмия, гипокалиемия и тахикардия [22, 23, 29].

Левосимендан показан для краткосрочного лечения острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в тех случаях, когда традиционного лечения недостаточно или врач считает обоснованной инотропную поддержку. Однако в последнее десятилетие были проведены клинические исследования по применению левосимендана для лечения заболеваний, не связанных с ОСН. В основном изучали применение левосимендана в кардиохирургии, где препарат продемонстрировал благоприятное действие на гемодинамику, оказывал кардиопротективный эффект и способствовал улучшению клинических исходов [30]. Помимо этого в нескольких исследованиях с повторным/периодическим введением левосимендана у пациентов с прогрессирующей ХСН наблюдалось значительное улучшение состояния, гемодинамики, показателей нейрогормонального профиля [31]. Наконец, были получены (в основном в небольших исследованиях) положительные предварительные результаты применения левосимендана при правожелудочковой недостаточности, кардиогенном шоке, септическом шоке, кардиомиопатии такоцубо и других состояниях, при которых требуется инотропная поддержка [32, 33]. Целью настоящей работы является обзор клинических исследований, рассмотрение практического применения и дальнейших перспектив использования левосимендана – первого в своем классе инодилатора с кардиопротективным действием.

Клинические исследования

Большинство исследований, посвященных нормативной клинической разработке левосимендана (табл. 1), включали пациентов с острым прогрессирующим течением ХСН. В эти исследования вошло приблизительно 3500 пациентов.

Исследование с выбором оптимального режима дозирования. Диапазон суточных терапевтических доз левосимендана был установлен в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 151 пациента со стабильной (преимущественно III функционального класса (ФК) по NYHA) сердечной недостаточностью ишемического генеза. Левосимендан вводили болюсно в дозе 3–36 мкг/кг в течение 10 мин с последующей внутривенной 24-часовой инфузией в дозах 0,05–0,6 мкг/кг/мин [19].

Исследование с увеличением дозы. В плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах изучали принудительное титрование, продолжение или прекращение приема левосимендана у 146 пациентов, госпитализированных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (III или IV ФК по NYHA) вследствие поражения коронарных арте-

Таблица 1. Исследования по изучению левосимендана

Аббревиатура	Полное название/описание
ALARM-HF	Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (Международное обзорное исследование стандартного лечения острой сердечной недостаточности)
LIDO	Levosimendan Infusion versus Dobutamine (Сравнительное исследование инфузий левосимендана и добутамина)
LevoRep	Рандомизированное исследование, в котором изучали эффективность и безопасность повторных/периодических инфузий левосимендана у амбулаторных пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью
REVIVE I и II	Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy (I и II рандомизированные многоцентровые исследования эффективности внутривенного применения левосимендана)
RUSSLAN	Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct (Рандомизированное исследование безопасности и эффективности левосимендана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью после острого инфаркта миокарда)
SURVIVE	Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (Выживаемость пациентов с острой сердечной недостаточностью при необходимости внутривенной инотропной поддержки)

рий (60%) или дилатационной кардиомиопатии (40%) [18]. Пациенты получали лечение в виде внутривенной инфузии левосимендана в дозах от 0,1 до 0,4 мкг/кг/мин. Исследование было разделено на три фазы. В первые 6 ч повышаемые дозы левосимендана (n = 98) сравнивали с плацебо (n = 48). С 6 до 24 ч пациенты группы левосимендана продолжали получать исследуемый препарат в виде инфузии. На 24-м часу эти пациенты были рандомизированы в группу продолжения слепого приема левосимендана или в группу плацебо (прекращения приема левосимендана), которые применяли до 48 ч [18, 25].

Исследование LIDO. Левосимендан сравнивали с добутамином в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах у 203 пациентов с сердечной недостаточностью ишемической или неишемической этиологии со сниженным сердечным выбросом, которые нуждались в катетеризации правой половины сердца и внутривенном лечении инотропным препаратом. Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали лечение в виде болюса 24 мкг/кг в течение 10 мин, а затем 24-часовой внутривенной инфузии препарата в дозах 0,1–0,2 мкг/кг/мин [17].

Исследование RUSSLAN. Безопасность левосимендана при левожелудочковой недостаточности как осложнении

острого инфаркта миокарда изучали в плацебоконтролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании RUSSLAN в параллельных группах у 504 пациентов, включенных в исследование в течение 5 дней после инфаркта миокарда [34]. Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали лечение в виде болюса 6–24 мкг/кг в течение 10 мин, а затем 6-часовой внутривенной инфузии препарата в дозах 0,1–0,4 мкг/кг/мин. Инвазивные исследования гемодинамики в этой работе не проводили.

Исследования REVIVE. В исследованиях REVIVE I и REVIVE II оценивали влияние левосимендана на тяжесть симптомов сердечной недостаточности по комбинированной конечной точке, включавшей субъективную оценку пациентом тяжести симптомов (через 6 и 24 ч и 5 дней) и признаки ухудшения состояния (включая смерть пациента) в течение 5 дней после начала 24-часовой инфузии препарата. Два этих рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования в параллельных группах с участием пациентов с ОДСН были проведены в основном в США. Дизайн пилотного исследования REVIVE I ($n = 100$) позволял оценить приемлемость выбранной комбинированной оценки результатов [35]; REVIVE II ($n = 600$) представляло собой исследование III фазы [22]. Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали препарат болюсно в дозе 6–12 мкг/кг в течение 10 мин с последующей 24-часовой внутривенной инфузией в дозах 0,1–0,2 мкг/кг/мин (в дополнение к стандартной терапии).

Исследование SURVIVE – двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 1327 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией, в котором сравнивали влияние левосимендана и добутамина на смертность. Пациенты в группе левосимендана получали (помимо стандартной терапии ОДН) препарат болюсно в дозе 12 мкг/кг в течение 10 мин с последующей 24-часовой внутривенной инфузией в дозах 0,1–0,2 мкг/кг/мин [23].

Основные данные по терапевтической эффективности и безопасности

Влияние на гемодинамику

Левосимендан вызывает значимое дозозависимое увеличение сердечного выброса, ударного объема сердца и частоты сердечных сокращений, снижает давление заклинивания легочных капилляров, среднее артериальное давление (АД), среднее давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии и общее периферическое сопротивление [19].

Влияние левосимендана на показатели гемодинамики (сердечный выброс, ударный объем сердца, частоту сердечных сокращений, давление заклинивания легочных капилляров) отчетливо прослеживается уже в конце 5-й минуты введения болюса [36]. Даже при длительных (до 48 ч) инфузиях отсутствуют признаки развития устойчивости к действию левосимендана [25]. Влияние на гемодинами-

ческие показатели может сохраняться до 7–9 дней после прекращения инфузии левосимендана вследствие образования активного метаболита OR-1896 [24].

В сравнении с добутамином левосимендан вызывает немного более выраженное увеличение сердечного выброса и существенно более сильное снижение давления заклинивания легочных капилляров [17, 37]. В отличие от добутамина влияние левосимендана на гемодинамические показатели не ослабляется на фоне применения β -блокаторов [17]. У пациентов с ОДСН, получавших β -блокаторы, через 48 ч после начала 24-часовой инфузии левосимендана влияние на гемодинамические показатели было лучше, чем после 48-часовой инфузии добутамина [37].

Влияние на артериальное давление

По данным исследования REVIVE, левосимендан значительно снижает АД в сравнении с плацебо [22]. Согласно инструкции по медицинскому применению левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с низким исходным систолическим или диастолическим АД (САД, ДАД), а также при риске развития гипотензии.

При ретроспективном анализе результатов исследований REVIVE было выявлено, что исходные значения САД < 100 мм рт. ст. или ДАД < 60 мм рт. ст. служат факторами, увеличивающими риск смерти [22, 38]. Наоборот, у пациентов с более высоким исходным АД (САД ≥ 100 мм рт. ст. и ДАД ≥ 60 мм рт. ст.) смертность составляла 8% в группе левосимендана и 9% в группе плацебо ($p = 0,81$). Немаловажно то, что в этой подгруппе сохранялись положительное значение и статистически значимое различие по основному комбинированному показателю результата лечения (конечной точке) [38].

Выраженность клинической симптоматики

Согласно результатам контролируемого исследования, через 6 ч после начала лечения у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью одышка уменьшалась достоверно более выражено в группе левосимендана в сравнении с группой плацебо [18]. Вместе с тем в исследовании LIDO одышка и утомляемость уменьшались в равной степени через 24 ч после начала инфузии левосимендана или добутамина [17].

В исследовании REVIVE II у больных группы левосимендана при оценке за 5-дневный период уменьшение тяжести симптомов было значимо более выраженным, чем в группе плацебо [22]. Следует отметить, что в исследовании REVIVE пациенты получали левосимендан (или плацебо) в дополнение к стандартной терапии, и в группе плацебо у большинства пациентов наблюдалось улучшение по сравнению с исходным состоянием.

В исследовании REVIVE II основной показатель эффективности был комбинированным и включал субъективную оценку пациентом тяжести симптомов (через 6 и 24 ч и 5 дней) и признаки нарастания симптомов (включая

смерть) за период 5 дней после начала 24-часовой инфузии исследуемого препарата. У пациентов, получавших левосимендан, улучшение наблюдалось чаще (19 против 15%), а ухудшение – реже (19 против 27%), чем в группе плацебо ($p = 0,015$) [22]. Улучшение по комбинированному показателю эффективности лечения сопровождалось снижением потребности в средствах экстренной терапии в группе, получавшей левосимендан [22, 38].

Уровень нейрого르몬ов

В нескольких исследованиях было выявлено, что левосимендан вызывает быстрое и устойчивое снижение уровня натрийуретических пептидов. J. Lilleberg et al. обнаружили, что 24-часовая инфузия левосимендана способствовала 40% снижению уровня N-концевого фрагмента предсердного натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP); этот эффект сохранялся до 16 и 12 дней соответственно [24]. В исследовании SURVIVE наблюдалось схожее снижение уровня мозгового натрийуретического пептида типа B, но длительность эффекта не была определена, так как последняя точка во времени, когда проводили измерения уровня BNP, составляла 5 дней [23]. В исследовании REVIVE II также было отмечено значимое влияние на уровень BNP до 5 дней от начала лечения [22].

Влияние на смертность

В исследовании LIDO оценивали смертность в течение 31 дня как дополнительный показатель эффективности. За этот период умерло 8% пациентов в группе левосимендана и 17% пациентов в группе добутамина ($p = 0,049$). Период последующего наблюдения ретроспективно увеличили до 180 дней, за это время соответствующие показатели составили 26% в группе левосимендана и 38% в группе добутамина ($p = 0,029$) [17]. В исследовании RUSSLAN ретроспективно оценивали смертность за период 14 дней от начала лечения: смертность в группе левосимендана оказалась значимо ниже, чем в группе плацебо (12 против 20%; $p = 0,031$) [34]. При ретроспективном анализе за период 180 дней это различие сохранялось в виде тенденции (23 против 31%; $p = 0,053$). В исследовании REVIVE II смертность за 90-дневный период в группе левосимендана (45 случаев, 15%) была статистически незначимо выше, чем в группе плацебо (35 случаев, 12%) ($p = 0,21$) [22]. В исследовании SURVIVE не наблюдалось значимых различий в выживаемости между группами, получавшими левосимендан и добутамин (26 против 28%, отношение рисков (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,13; $p = 0,40$) [23]. В этом исследовании у большинства пациентов (88%) в анамнезе наблюдалась ОДСН. У этих пациентов в группе левосимендана смертность через 31 день была значимо ниже, чем в группе добутамина ($p = 0,046$) [26]. Аналогично в подгруппе пациентов, получавших лечение на фоне терапии β -блокаторами, смертность при терапии

левосименданом была ниже, чем при терапии добутамином [26]. Недавно опубликовано несколько метаанализов по влиянию левосимендана на смертность [39–44]. Среди этих работ наиболее полным и статистически мощным является метаанализ G. Landoni et al. [40]. В него вошло 45 клинических исследований, включавших в общей сложности 5480 пациентов, которым внутривенно вводили левосимендан. Препарат значимо снижал смертность у кардиологических и кардиохирургических пациентов в сравнении как с добутамином, так и с плацебо.

В регистре ALARM-HF анализировали результаты лечения в стационарных условиях в восьми странах [45]. При ненормированном анализе была выявлена значимо более высокая внутрибольничная смертность у пациентов, получавших инотропные средства внутривенно (25,9%), в сравнении с пациентами, не получавшими такие средства (5,2%) ($p < 0,0001$). Для сравнения внутрибольничной смертности за 24 ч после начала терапии у пациентов, получавших только левосимендан внутривенно, и у пациентов, получавших только катехоламины, был проведен анализ с отбором подобного по вероятности. Были выявлены 104 согласованные пары и установлено, что применение левосимендана приводило к значимому снижению риска внутрибольничной смертности (ОР 0,25; 95% ДИ 0,07–0,85).

Сокращение продолжительности стационарного лечения

Способом оценки влияния лекарственного препарата на смертность и заболеваемость является определение числа дней, в течение которых пациент жив и не находится в стационаре, за период последующего наблюдения. При ретроспективном анализе за период 180 дней в исследовании LIDO число дней, когда пациент оставался жив и не пребывал в стационаре, было значимо больше в группе левосимендана, чем в группе добутамина (медиана 157 и 133 дня соответственно; $p = 0,027$) [17].

В исследовании REVIVE II средняя продолжительность первичной госпитализации в группе левосимендана была почти на 2 дня короче (7 дней), чем в группе плацебо (8,9 дня) [22, 38]. В группе левосимендана число пациентов, выписанных из стационара в течение 5 дней, было больше, а число пациентов, которым продлевали срок пребывания в стационаре, – меньше ($p = 0,008$).

В недавно проведенном одноцентровом исследовании сравнивали терапию левосименданом и стандартную терапию у пациентов с ОСН: средняя продолжительность госпитализации составляла 12,1 и 13,6 дня в группе левосимендана ($n = 147$) и контрольной группе ($n = 147$) соответственно ($p < 0,05$) [46]. В группе левосимендана частота повторных госпитализаций в течение 12 мес была ниже – 7,6 против 14,3% в группе плацебо ($p < 0,05$); смертность через 1 мес составляла 2,1 против 6,9% соответственно ($p < 0,05$). С этими наблюдениями, сделанными в оригинальных исследованиях, согласуются данные упомянутого

выше метаанализа G. Landoni et al., в котором было показано, что при кардиологическом заболевании средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе левосимендана была на 1,59 дня короче (95% ДИ 0,85–2,33; $p < 0,0001$) [40].

Функция почек

У пациентов с ОСН часто нарушается почечная функция, такое ухудшение ассоциируется с нежелательным исходом. В проведенных исследованиях на фоне терапии левосименданом улучшались показатели уровня креатинина в сыворотке крови [47, 48]. У пациентов с сердечной недостаточностью, которым требовалась инотропная поддержка, при терапии левосименданом расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) улучшалась в большей степени, чем при терапии добутамином [49]. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов, госпитализированных в связи с развитием декомпенсированной сердечной недостаточности и нарушения функции почек, наблюдалось статистически значимое улучшение СКФ в группе левосимендана. Максимальный эффект отмечался через 3 дня после 24-часовой инфузии, заметное влияние сохранялось до 14 дней [50]. В дополнение к благоприятному влиянию на центральную гемодинамику левосимендан оказывает прямое воздействие на почечный кровоток и вызывает прегломерулярную вазодилатацию, приводя к повышению кровотока в почках и СКФ [51, 52]. Левосимендан не влияет на соотношение потребности и поступления кислорода в почки [51]. В метаанализе, включавшем 4 рандомизированных исследования, в которых изучали влияние левосимендана при кардиохирургических вмешательствах, было отмечено снижение частоты возникновения почечной недостаточности на фоне терапии левосименданом (ОР 0,26; 96% ДИ 0,12–0,60; $p = 0,002$; $n = 228$) [53]. Интересно отметить, что недавно было начато исследование левосимендана при остром поражении функции почек (Levosimendan in Acute Kidney Injury, LA-KIS, NCT01720030).

Тяжелая почечная недостаточность является противопоказанием к применению левосимендана, так как отсутствуют формальные фармакокинетические исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелой почечной недостаточностью. Однако у многих пациентов, включенных в обширные нормативные исследования, такие как REVIVE и SURVIVE, имелась тяжелая почечная недостаточность [22, 23, 26]. Согласно данным фармакокинетического исследования, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью увеличивается время выведения метаболитов левосимендана. Эти результаты указывают на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелой почечной недостаточностью следует снижать дозу левосимендана [54].

Влияние на другие органы

Имеются сообщения о положительном влиянии левосимендана на функцию внутренних органов, печени и диафрагмы [55–58]. Следует подчеркнуть, однако, что эти данные были получены не в популяции пациентов с ОСН, а при других клинических состояниях, таких как септический шок, кардиохирургическое вмешательство или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Нежелательные явления

Инфузия левосимендана в целом хорошо переносится пациентами с ОСН, несмотря на характерный для этой группы больных высокий риск. На фоне терапии левосименданом гипотензия развивалась чаще, чем в группе плацебо, но различия между группами левосимендана и добутамина отсутствовали [22, 23]. Терапия левосименданом сопровождалась более высокой частотой возникновения мерцательной аритмии в сравнении с группами плацебо и добутамина [22, 23]. Однако в отношении желудочковой аритмии полученные результаты не согласуются. Так, в исследовании REVIVE при терапии левосименданом частота возникновения желудочковой тахикардии была выше, чем в группе плацебо [22]. В исследовании SURVIVE в группах левосимендана и добутамина желудочковая тахикардия наблюдалась с сопоставимой частотой [23]. В обоих исследованиях в группе левосимендана сердечная недостаточность как нежелательное явление возникала реже, однако только в исследовании SURVIVE результаты достигали статистической достоверности.

Лабораторные показатели безопасности

В исследованиях с применением левосимендана изменения лабораторных показателей были умеренными. На фоне терапии левосименданом снижение уровня калия наблюдалось чаще, чем на фоне терапии препаратами сравнения [19]. Отмечалось клинически незначимое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов [19].

Клинические исследования при состояниях, отличных от ОДСН

За последние годы различные независимые исследовательские группы представили сообщения о применении левосимендана при ряде клинических ситуаций, отличных от ОДСН, например, при прогрессирующей ХСН, кардиогенном и септическом шоке, в кардиохирургии, а также у некардиохирургических пациентов и др. Ниже рассмотрены последние публикации.

Прогрессирующая ХСН

Пациентов с рефрактерной сердечной недостаточностью часто госпитализируют в связи с ухудшением клинического состояния. В таких случаях пациентам нередко проводят инфузии инотропных средств (добутамин, дофамин или милринон) и вазодилаторов, чтобы улучшить функцию сердца, усилить диурез и стабилизировать состояние

[59]. Несмотря на благоприятное влияние на гемодинамику и тяжесть симптомов, отмеченное в небольших клинических исследованиях, существуют сомнения в безопасности повторных введений инотропных препаратов. Добутамин и милринон повышают потребность миокарда в кислороде и внутриклеточную концентрацию кальция, тем самым повышая риск нарушений ритма и, возможно, смерти [60, 61]. Ниже представлены результаты ряда небольших исследований, в которых левосимендан повторно/периодически вводили пациентам с прогрессирующей ХСН. В целом результаты этих исследований указывают на улучшение таких параметров, как гемодинамика, уровень нейгормонов и клинические исходы, после повторного применения левосимендана. Однако оптимальный режим повторного/периодического дозирования установлен не был.

J.N. Nanas et al. включили в исследование 36 последовательно поступивших пациентов с сердечной недостаточностью IV ФК по NYHA, у которых отсутствовал ответ на 24-часовую непрерывную инфузию добутамина [62]. В одной группе проводили непрерывную инфузию добутамина в дозе 10 мг/кг/мин в течение не менее 48 ч с последующим еженедельным (при необходимости чаще) проведением повторных инфузий добутамина в течение 8 ч ($n = 18$), во второй группе после начальной 24-часовой инфузии добутамина проводили 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мг/кг/мин) с последующими повторными 24-часовыми инфузиями в той же дозировке 1 раз в 2 нед. Включение инфузий левосимендана в схему лечения сопровождалось более высокой выживаемостью пациентов (45-дневная выживаемость составила 6 против 61%; $p = 0,0002$).

S. Mavrogeni et al. провели немаскированное проспективное исследование, включавшее 50 пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью (III или IV ФК по NYHA) [63]. Половине пациентов в дополнение к стандартной терапии проводились запланированные периодические 24-часовые инфузии левосимендана (0,1–0,2 мг/кг/мин после нагрузочной дозы 6 мг/кг) ежемесячно в течение 6 мес, другой половине – стандартное лечение. На момент завершения исследования в группе левосимендана доля пациентов, отметивших уменьшение симптомов сердечной недостаточности, была выше, чем в контрольной группе (65 против 20%; $p < 0,01$). Через 6 мес в группе терапии левосименданом наблюдалось значимое увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($28 \pm 7\%$ в сравнении с $21 \pm 4\%$ в контрольной группе; $p = 0,003$). При 24-часовом мониторинге ЭКГ не выявлено значимых изменений в частоте возникновения предсердной или желудочковой аритмии в обеих группах. В группе левосимендана за 6-месячный период последующего наблюдения было отмечено 2 случая смерти в сравнении с 8 случаями в контрольной группе ($p < 0,05$) [63].

N.M. Parle et al. представили результаты лечения 44 последовательно поступивших пациентов с нарушением си-

столической функции, которые получали повторные инфузии левосимендана (от 2 до 26) [64]. Болюсное введение не проводилось в 65% случаев, у 60% пациентов максимальная скорость поддерживающей инфузии составляла 0,2 мг/кг/мин. Интерпретация результатов в отношении эффективности и безопасности препарата осложняется отсутствием контрольной группы. Однако было отмечено значительное снижение уровня BNP и уменьшение тяжести заболевания по классификации NYHA, кроме того, было сделано заключение о хорошей переносимости повторных инфузий в целом.

J.T. Parissis et al. провели открытое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 25 пациентов с декомпенсированной ХСН [65]. Семнадцати пациентам проводили 5 запланированных 24-часовых инфузий левосимендана (болюс 6 мг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией в дозе 0,1 мг/кг/мин) с 3-недельными интервалами. Лечение левосименданом сопровождалось значимым снижением конечно-систолических и конечно-диастолических размеров полостей сердца и индексов объемов крови ($p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями). Значимо возрастала ФВ ЛЖ, снижалось конечно-систолическое давление стенки ЛЖ. В группе терапии левосименданом наблюдалось значимое снижение уровня NT-proBNP ($p < 0,01$), высокочувствительного маркера С-реактивного белка ($p < 0,01$) и уровня интерлейкина-6 в плазме крови ($p = 0,05$). Количество пациентов с положительным тестом на тропонин Т ($\geq 0,01$ нг/мл) в начале исследования не различалось в группах, но при конечном измерении было значимо выше в группе плацебо ($p < 0,05$). В группе плацебо ни по одному показателю не отмечалось статистически значимых улучшений.

В исследовании, включавшем 63 пациентов с терминальной стадией декомпенсированной сердечной недостаточности, изучали влияние запланированных периодических введений левосимендана, добутамина и комбинации левосимендана и добутамина на клинические исходы. Три группы (по 21 пациенту в каждой) получали инфузию добутамина 10 мг/кг/мин, левосимендана 0,3 мг/кг/мин или добутамина 10 мг/кг/мин в сочетании с левосименданом 0,2 мг/кг/мин. Продолжительность инфузий составляла 6 ч, препараты вводили еженедельно в течение 6 мес. Помимо этого все пациенты получали амиодарон внутрь (400 мг/сут). Выживаемость в течение 6 мес составила 80% в группе монотерапии левосименданом, 48% в группе монотерапии добутином и 43% в группе комбинированного лечения. Значимое повышение сердечного индекса и снижение давления заклинивания легочных капилляров отмечались только в группе левосимендана [66].

Было проведено исследование с участием 28 пациентов с легочной гипертензией различной этиологии (включая случаи, обусловленные левосторонней сердечной недостаточностью) [67]. Пациентов рандомизированно

распределяли в соотношении 2 : 1 в группы лечения левосименданом или плацебо; в общей сложности пациенты получали по 5 запланированных периодических инфузий. Первичная 24-часовая инфузия левосимендана (болюс 12 мг/кг с последующей поддерживающей инфузией в дозах 0,1–0,2 мг/кг/мин) приводила к значимому снижению сопротивления легочных сосудов. Затем каждые 2 нед пациенты получали левосимендан в виде 6-часовых инфузий со скоростью 0,2 мг/кг/мин. Было обнаружено, что такой запланированный периодический режим дозирования является безопасным, а влияние на сопротивление легочных сосудов сохраняется на протяжении всего курса лечения.

Наконец, наиболее масштабным исследованием с повторным введением левосимендана является LevoRep – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Левосимендан вводили в виде 6-часовых инфузий (0,2 мг/кг/мин) каждые 2 нед в течение 8 нед (по 4 инфузии каждому пациенту) [31]. Окончательные результаты исследования LevoRep планируются к публикации. Кроме того, начато три схожих исследования: по изучению запланированной периодической внутривенной терапии левосименданом у амбулаторных пациентов с прогрессирующей ХСН (Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced Chronic Heart Failure Patients, LION-HEART, NCT01536132); рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование эффективности, безопасности и долгосрочных эффектов повторного применения левосимендана у пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью (Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Trial to Study Efficacy, Security, and Long Term Effects of Intermittent Repeated Levosimendan Administration in Patients with Advanced Heart Failure, LAICA, NCT00988806); исследование по изучению раннего применения левосимендана в сравнении со стандартной терапией у пациентов с прогрессирующей ХСН (Early LEvosimendan Vs Usual Care in Advanced Chronic heart failure, ELEVATE, NCT01290146).

Правожелудочковая недостаточность

Правожелудочковая недостаточность наиболее часто связана с левожелудочковой недостаточностью. При би-вентрикулярной недостаточности исход обычно менее благоприятен, чем при левожелудочковой недостаточности. При изолированной правожелудочковой недостаточности возникает синдром низкого сердечного выброса при отсутствии застоя в легких, с увеличенным яремным венозным давлением, с застоем или без застоя в печени и с низким давлением наполнения ЛЖ. Правожелудочковую недостаточность могут вызывать ишемия миокарда, перегрузка объемом и/или давлением [68]. Проводились исследования с участием пациентов с правожелудочковой недостаточностью, в которых было выявлено, что левосимендан:

- снижает повышенную постнагрузку на правый желудочек (ПЖ);
- улучшает сократимость ПЖ;
- улучшает диастолическую функцию ПЖ.

J.T. Parissis et al. сообщили, что в плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 54 пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью (III–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <35%), левосимендан (0,1–0,2 мг/кг/мин в течение 24 ч) приводил к улучшению показателей систолической и диастолической функции ПЖ по данным доплеровской эхокардиографии [69]. G. Poelzl et al. немаскированно вводили левосимендан (болюс в диапазоне 6–12 мг/кг и инфузия в диапазоне 0,075–0,200 мг/кг/мин в течение 24 ч) 18 пациентам с ОСН (ФВ ЛЖ ≤30%, сердечный индекс ≤2,5 л/мин/м², давление в правом предсердии ≥10 мм рт. ст., давление заклинивания легочных капилляров ≥15 мм рт. ст.) и отметили улучшение сократимости ПЖ, однако постнагрузка на ПЖ не изменялась [70].

M.A. Russ et al. оценивали функцию ПЖ у 25 последовательно поступивших пациентов с кардиогенным шоком вследствие острого инфаркта миокарда, у которых отсутствовал ответ на стандартное лечение [71]. 24-часовая инфузия левосимендана (болюс 12 мг/кг в течение 10 мин с последующей дозой 0,1–0,2 мг/кг/мин) приводила к снижению сопротивления легочных капилляров и повышению сердечного индекса (оба желудочка), что указывало на снижение постнагрузки ПЖ и улучшение сократимости ПЖ.

В исследовании A. Morelli et al. вошло 35 пациентов, которым проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) на фоне септического шока [72]. Пациенты получали 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мг/кг/мин; n = 18) или плацебо (n = 17). Снижение сопротивления легочных сосудов и среднего давления в легочной артерии, улучшение сердечного индекса, увеличение фракции выброса ПЖ и насыщения крови кислородом наблюдались только в группе, получавшей левосимендан.

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок – редкое, однако во многих случаях летальное осложнение острого коронарного синдрома. Патофизиологической его основой является выраженное снижение сократимости миокарда; это состояние можно определить как снижение сердечного выброса и наличие признаков гипоксии в тканях при имеющемся необходимом внутрисосудистом объеме [73]. Стандартная терапия включает первичную чрескожную коронарную ангиопластику при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, инфузионную терапию, вазопрессорные и инотропные средства [74]. Недавно была критически оценена роль внутриаортальной баллонной контрпульсации [75]. Данные по применению левосимендана при кардиогенном шоке всё еще малочисленны. Тем не менее представляется, что этот препарат безопасен и улучшает ряд гемодинамических и желудоч-

ковых показателей [69, 76–78]. Примечательным является увеличение выживаемости, продемонстрированное в исследовании J. Fuhrmann et al. (30-дневная выживаемость составила 69% в группе левосимендана и 37% в группе эноксимона; $p = 0,023$; $n = 32$), однако объем имеющихся данных не позволяет сделать однозначное заключение [79].

Септический шок

Сепсис и септический шок входят в число ведущих причин смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом смертность достигает ~50% [80]. Сепсис часто вызывает нарушение функции обоих желудочков вследствие нарушения ответа β -рецепторов на эндогенные и экзогенные катехоламины и снижения чувствительности сократительных миофиламентов к кальцию. Результаты нескольких исследований с применением левосимендана при септическом шоке свидетельствуют в пользу возможного благоприятного влияния препарата у этой подверженной высокому риску популяции пациентов.

В исследовании A. Morelli et al. 28 пациентов с септическим шоком с устойчивым нарушением функции ЛЖ после 48-часового стандартного лечения были рандомизировано распределены в две группы: для проведения 24-часовой инфузии левосимендана (0,2 мг/кг/мин; $n = 15$) или добутамина (5 мг/кг/мин; $n = 13$) [81]. В дополнение к улучшению показателей гемодинамики левосимендан улучшал кровоток в слизистой оболочке желудка, клиренс креатинина и диурез, снижал уровень молочной кислоты, не оказывая негативного влияния на среднее АД. Выше было представлено сообщение тех же авторов о благоприятном влиянии левосимендана на течение ОРДС на фоне сепсиса (см. раздел “Правожелудочковая недостаточность”) [72]. В Великобритании близится к завершению исследование, поддержанное Программой изучения эффективности и механизмов действия лекарственных средств Национального научно-исследовательского института здравоохранения (NIHR-EME program) (проводится под руководством A.C. Gordon в сотрудничестве с отделом клинических исследований Королевского колледжа), целью которого является оценка роли левосимендана в профилактике острого нарушения функции органов при сепсисе (Levosimendan for the Prevention of Acute oRgan Dysfunction in Sepsis, LeoPARDS, ISRCTN12776039). В этом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании будет проверена гипотеза о том, что назначение левосимендана в дополнение к стандартной терапии приводит к снижению частоты полиорганной недостаточности и улучшает клинические исходы.

Отлучение от аппарата ИВЛ

Острая слабость диафрагмальных мышц является ключевой особенностью ряда хронических состояний, включая ХОБЛ и застойную сердечную недостаточность, в том числе она встречается у пациентов, которых сложно перевести

на спонтанное дыхание [82]. Примерно в 10–20% случаев интубированных пациентов в ОРИТ сложно отлучить от аппарата ИВЛ, что приводит к развитию осложнений, увеличению смертности и повышению расходов на лечение [83].

Патофизиология мышечной слабости у таких больных имеет комплексный характер, но включает атрофию мышечных волокон и снижение чувствительности сократительных белков к кальцию [84]. Так как тропонин дыхательных мышц сходен с тропонином сердечной мышцы, можно допустить, что механизм действия левосимендана на повышение их сократимости аналогичен. Это предположение подтверждается данными *in vitro*, экспериментальными наблюдениями и исследованиями у здоровых добровольцев [58, 82, 85]. Положительное влияние отмечалось как в быстрых, так и в медленных мышечных волокнах диафрагмы [58, 85]. Искусственная вентиляция легких приводит к быстрой потере силы сокращения диафрагмы [86]. Кроме того, переход на спонтанное дыхание может приводить к значительному увеличению давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца или легких. Левосимендан сравнивали с добутамином у пациентов с ХОБЛ, у которых были сложности с отлучением от аппарата ИВЛ [87]. Терапия левосименданом приводила к значимо более выраженному снижению повышенного давления заклинивания легочной артерии, обусловленного спонтанным дыханием. Аналогично среднее давление в легочной артерии при терапии левосименданом возрастало в меньшей степени, чем при терапии добутамином. В проспективном наблюдательном исследовании у пациентов в ОРИТ со сниженной функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) и проблемами при отлучении от аппарата ИВЛ левосимендан повышал сократимость миокарда и показатели насыщения кислородом, а также при его использовании увеличивалась вероятность отлучения от аппарата ИВЛ [83]. В настоящее время осуществляется набор пациентов в исследование по оценке влияния левосимендана на функцию диафрагмы у больных на ИВЛ (Effects of Levosimendan on Diaphragm Function in Mechanically Ventilated Patients, NCT01721434), которое проводится в медицинской университетской клинике г. Неймегена.

Применение левосимендана в кардиохирургии

Периоперационное острое нарушение сердечно-сосудистой функции возникает более чем у 20% пациентов во время кардиохирургического вмешательства, однако действующая классификация ОСН неприменима к данному периоду [68]. Предикторами высокого периоперационного риска являются острый коронарный синдром, декомпенсированная сердечная недостаточность, клинически значимые аритмии и клапанные пороки сердца. Клинические факторы риска включают сердечную патологию в анамнезе, в том числе сердечную недостаточность, а также нару-

шение мозгового кровообращения, сахарный диабет, почечную недостаточность и хирургические вмешательства высокого риска [88].

Сохранение сердечной функции во время кардиохирургического вмешательства является важной задачей. Однако оптимальное периоперативное применение инотропных и вазопрессорных средств при кардиохирургических вмешательствах остается предметом обсуждения. Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации или искусственного ЛЖ также не лишено риска [89, 90]. Сравнительные данные по применению левосимендана в этой ситуации указывают, что левосимендан может стать препаратом выбора среди этих средств, возможно благодаря его кардиопротективным свойствам.

В нескольких исследованиях было выявлено, что левосимендан защищает миокард и улучшает перфузию тканей, сводя к минимуму повреждение тканей во время кардиохирургического вмешательства и при реперфузии [20, 33, 91]. Имеющиеся данные оригинальных исследований и метаанализов указывают на преимущество левосимендана перед традиционными инотропными средствами (добутамин, ингибиторы фосфодиэстеразы), что выражается в устойчивом улучшении гемодинамических показателей, уменьшении степени поражения миокарда и более благоприятных исходах [92, 93].

L. Tritarere et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 106 пациентов, которым проводили плановое аортокоронарное шунтирование (АКШ) нескольких (4 и более) коронарных артерий [94]. Левосимендан (исключительно болюс, 24 мкг/кг в течение 10 мин) или плацебо вводили до начала искусственного кровообращения (ИК). В группе левосимендана средняя длительность интубации трахеи и продолжительность пребывания в ОРИТ были значимо короче ($p < 0,01$), а количество пациентов, которым требовалась инотропная поддержка > 12 ч, – значимо меньше (18,0 против 3,8%; $p = 0,021$). В группе левосимендана наблюдались значимо более высокие послеоперационные показатели среднего АД, сердечного индекса и индекса сердечного выброса и более низкое общее периферическое сосудистое сопротивление, в то же время повышение уровня тропонина I было значимо меньшим (для всех показателей $p < 0,005$ или менее). В плацебоконтролируемом исследовании H.I. Eriksson et al., включавшем 60 пациентов, которым проводили АКШ, левосимендан (0,2 мкг/кг/мин, 24 ч) повышал частоту успешного первичного отлучения от аппарата ИК (73 против 33%, $p = 0,002$) [33]. P. Lahtinen et al. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 200 пациентов, которым было назначено хирургическое вмешательство на клапанах сердца или в сочетании с АКШ [95]. Левосимендан назначали в виде 24-часовой инфузии,

начала которой совпадало с вводным наркозом, болюсно 24 мкг/кг в течение 30 мин с последующим изменением дозы до 0,2 мкг/кг/мин. Первичной конечной точкой была сердечная недостаточность, критериями которой служили сердечный индекс $< 2,0$ л/мин/м² или неудачное отлучение от аппарата ИК, обуславливающее необходимость инотропной поддержки не менее 2 ч в послеоперационном периоде. В группе левосимендана частота возникновения сердечной недостаточности была ниже, чем в группе плацебо (15 против 58%; $p < 0,001$). В группе левосимендана также реже возникала необходимость в экстренном применении инотропных средств (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01–0,89); внутриаортальная баллонная контрпульсация была применена у 1 пациента (1%) в группе левосимендана в сравнении с 9 пациентами (9%) в группе плацебо (ОР 0,11; 95% ДИ 0,01–0,87). На следующий день после хирургического вмешательства уровень креатинкиназы был ниже у пациентов группы левосимендана ($p = 0,011$). В этой группе гипотензия отмечалась чаще, как и необходимость в применении норадреналина (83 против 52 случаев; $p < 0,001$). Между группами отсутствовали различия по внутрибольничной смертности и смертности за 6 мес последующего наблюдения (в обеих группах умерло 12% пациентов).

Метаанализ, проведенный G. Landoni et al. для оценки смертности при внутривенном применении левосимендана, включал 17 исследований в области кардиохирургии с участием 1233 пациентов [40]. Левосимендан значимо снижал смертность у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства (5,8% против 12,9% в контрольных группах; ОР 0,52; 95% ДИ 0,35–0,76).

В другом независимом метаанализе выявлено благоприятное действие левосимендана на сердечный индекс (разность средних 1,63; 95% ДИ 1,43–1,83; $p < 0,00001$), продолжительность пребывания в ОРИТ (разность средних –26 ч; 95% ДИ от –46 до –6; $p = 0,01$), частоту возникновения мерцательной аритмии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,36–0,82; $p = 0,004$) и уровень тропонина I (разность средних –1,59; 95% ДИ 1,78–1,40; $p < 0,00001$), а также на снижение смертности после реваскуляризации коронарных артерий (ОР 0,40; 95% ДИ 0,21–0,76; $p = 0,005$) [41]. Эти результаты подтверждают данные предыдущих метаанализов [42, 44, 53].

Недавно группой специалистов опубликован согласительный документ о практическом периоперационном применении левосимендана в кардиохирургии [30]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование по применению левосимендана у больных с высоким кардиохирургическим риском (Levosimendan in High Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery, HSR-LEVO, NCT00994825). Также представляют интерес два недавно опубликованных сообщения о снижении периоперационной смертности, в которых левосимендан указывается как препарат, способный снизить смертность у хирургических пациентов [96, 97].

Некардиохирургические пациенты

Застойная сердечная недостаточность является нередким сопутствующим состоянием у пациентов, которым выполняются некардиальные хирургические вмешательства, и прочно ассоциируется с удвоением внутрибольничной смертности [98]. Ряд авторов высказали предположение о возможности применения левосимендана с целью предоперационной оптимизации функции сердца у пациентов, которым назначены плановые тяжелые некардиохирургические операции [99]. S. Katsaragakis et al. описали применение левосимендана у пациентов с высоким риском, которым проводили хирургические вмешательства на органах брюшной полости, в исследовании M. Ponschab et al. наблюдалось улучшение гемодинамики при проведении инфузии левосимендана у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, которым выполняли неотложную пластику тазобедренного сустава [100, 101]. В обоих исследованиях указывалось на безопасность введения левосимендана, а также отмечалось повышение фракции выброса, улучшение эхокардиографических параметров и ряда гемодинамических показателей как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде. В этой связи A. Morelli et al. высказали мнение, что профилактическое введение левосимендана пациентам с нарушением физиологического резерва миокарда, которым выполняются анестезия и обширные некардиальные вмешательства, является безопасным и может быть рекомендовано для оптимизации функции сердца в предоперационном периоде [99].

Применение в педиатрии

В педиатрической кардиологии применение инотропной поддержки часто основывается на экстраполяции результатов исследований у взрослых пациентов, патофизиологической причине, фармакодинамических свойствах инотропных средств и опыте применения в отдельных случаях. В настоящее время отсутствуют одобренные показания к применению левосимендана у пациентов младше 18 лет (см. инструкцию по медицинскому применению левосимендана), однако этот препарат исследовали и применяли в качестве средства экстренной терапии в детских ОРИТ и операционных. Опубликованный опыт применения левосимендана у детей включает преимущественно наблюдательные исследования (см. недавние обзоры T.M. Hoffman и U. Angadi et al. или анализы реестров пациентов), однако имеется также 4 рандомизированных слепых исследования [102–108]. Суммарно в 14 работ вошло 645 пациентов.

Фармакокинетический профиль левосимендана у детей и взрослых с застойной сердечной недостаточностью сходен [109]. Через 10 ч от начала 48-часовой инфузии левосимендана у новорожденных, которым проводили кардиохирургическое вмешательство, в плазме крови обнаруживается активный метаболит OR-1896, который определяется до 14 дней [106]. Это наблюдение свидетельствует о

том, что левосимендан оказывает пролонгированное действие на гемодинамику у новорожденных после окончания инфузии, аналогичное наблюдаемому у взрослых.

Что касается доз, левосимендан вводили детям с включением болюса 6–24 мкг/кг или без него, с последующей инфузией 0,05–0,2 мкг/кг/мин аналогично применению у взрослых. Дети с ОСН, а также те, которым проводили кардиохирургическое вмешательство, хорошо переносили инфузию левосимендана; иногда в начале инфузии отмечалась преходящая гипотензия или тахикардия. Наиболее масштабное исследование у детей включает ретроспективно собранные данные по 484 инфузиям левосимендана у 293 пациентов в одном детском ОРИТ [104]. Возраст большинства пациентов (65%) был до 12 мес. Большинство лечащих врачей (89%) считали, что левосимендан позволял отложить или снижал необходимость в механической поддержке функции сердца у детей с кардиомиопатией, а также у детей, которым проводили кардиохирургическое вмешательство. В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у детей и новорожденных, которым проводили кардиохирургическое вмешательство, было выявлено, что по эффективности левосимендан не уступает милринону, оказывая сопоставимое действие на показатели гемодинамики [107, 110]. В исследовании по сравнению милринона и левосимендана у новорожденных, которым проводили кардиохирургическое вмешательство, в ОРИТ в группе левосимендана наблюдалось более высокое значение pH, более низкий уровень глюкозы крови и более низкий инотропный индекс [106]. Наконец, в рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем детей младше 4 лет, которым проводили кардиохирургическое вмешательство, у пациентов, которые получали левосимендан, наблюдался значимо более высокий сердечный индекс и более низкое давление в легочной артерии, чем у детей, получавших добутамин [108]. Интересно сообщение, в котором описывается стратегия смены инотропных средств при декомпенсированной сердечной недостаточности у детей [111].

Другие клинические состояния

Опубликованы сообщения об отдельных клинических случаях, результаты небольших неконтролируемых или сравнительных исследований применения левосимендана, например, при интоксикации блокаторами кальциевых каналов и кардиомиопатии такоцубо [112–114].

Заключение, клинические рекомендации по применению, перспективы

Фармакологические и фармакодинамические свойства левосимендана отличаются от таковых традиционных инотропных средств. Систематически показано, что инфузия левосимендана улучшает функцию ЛЖ, снижает давление наполнения ЛЖ и концентрации BNP в плазме крови без увеличения потребления кислорода миокардом (табл. 2).

Таблица 2. Клиническое действие левосимендана

Влияние на гемодинамику и нейрогормоны	Иное клиническое действие
Давление заклинивания легочных капилляров ↓↓↓	Уменьшение выраженности симптомов сердечной недостаточности
Сердечный выброс (индекс) ↑↑	
Ударный объем ↑	Эффективность сохраняется на фоне терапии β-блокаторами
Общее периферическое сосудистое сопротивление ↓↓	Длительное действие благодаря образованию активного метаболита
Сопротивление легочных сосудов ↓↓	
Уровень натрийуретических пептидов ↓↓↓	Устойчивость не развивается
	Не увеличивает потребность миокарда в кислороде
	Антиишемический эффект
	Не нарушается диастолическая функция

Обозначения: ↓ – снижение, ↑ – увеличение.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы левосимендана при ОДСН

- Нагрузочная доза (6–12 мкг/кг в течение 10 мин) только при необходимости получения быстрого эффекта и при значениях САД >100 мм рт. ст.
- Поддерживающая инфузия в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин с индивидуально подобранным режимом дозирования
- Продолжительность инфузии до 24 ч
- Коррекция гиповолемии до и во время инфузии левосимендана (восполнение объема циркулирующей крови и электролитов по мере необходимости; внутривенные диуретики – с осторожностью)
- Следует избегать гипокалиемии

Возраст и пол пациента не влияют на ответ на левосимендан. После 24-часовой инфузии левосимендана в плазме крови достигается фармакологически эффективный уровень активного метаболита, что приводит к длительному гемодинамическому эффекту, который сохраняется не менее 7 дней [24, 115, 116]. Улучшение показателей гемодинамики и уровня нейрогормонов сопровождается устойчивым симптоматическим улучшением, превосходящим эффект плацебо. В отличие от добутамин действия левосимендана не ослабляется на фоне применения β-блокаторов [26]. В двух ранних исследованиях III фазы наблюдалось значимое благоприятное влияние левосимендана на смертность в сравнении с плацебо (RUSSLAN [34]) или добутином (LIDO [17]).

Однако эти обнадеживающие результаты не были подтверждены в двух последующих исследованиях, в которых левосимендан сравнивали с плацебо (REVIVE [35]) или с добутином (SURVIVE [23]). Тем не менее при анализе данных исследования SURVIVE в подгруппах было выявлено, что левосимендан превосходит добутамин у пациентов, получающих β-блокаторы, и у пациентов с острой декомпенсированной ХСН [26]. Данные проведенного недавно независимого метаанализа влияния левосимендана на смертность указывают на более благоприятные результаты при терапии левосименданом в сравнении с плацебо и добутином; тенденция к более благоприятному результату

лечения отмечалась при более низких дозах левосимендана ($\leq 0,1$ мкг/кг/мин) [40]. На основании опыта применения в контролируемых исследованиях можно предложить рекомендации по дозированию левосимендана у пациентов с ОДСН (табл. 3). Инфузии левосимендана обычно хорошо переносятся.

В исследованиях REVIVE и SURVIVE – двух наиболее масштабных из проведенных на сегодняшний день исследований – при терапии левосименданом гипотензия возникла чаще, чем в группе плацебо, но не в группе добутамин. В группе левосимендана частота возникновения мерцательной аритмии была больше, чем в группах обоих препаратов сравнения.

Следует помнить, что помимо увеличения сократимости миокарда левосимендан обладает выраженными вазодилатационными свойствами. Данные клинических исследований указывают, что левосимендан необходимо использовать с осторожностью у пациентов с низким АД, особенно в случае гиповолемии.

У таких пациентов следует рассмотреть возможность использования более низкой скорости инфузии и отказаться от болюсного введения. В случае непреднамеренной передозировки следует ожидать выраженного действия на гемодинамику: в основном возникновения гипотензии и повышения частоты сердечных сокращений/аритмий. При гипотензии следует провести регидратацию, по мере необходимости использовать вазоконстрикторы. При аритмиях можно использовать внутривенное введение β-блокаторов или амиодарон (если позволяет АД). Поскольку происходит образование активного метаболита, может возникнуть необходимость в увеличении периода последующего наблюдения, если общая доза основного препарата существенна. Предложено применять левосимендан в таких областях, как кардиохирургия, у некардиохирургических пациентов, при кардиогенном и септическом шоке и др.

Действие левосимендана при таких состояниях описано во многих независимых исследованиях, и существует прочное обоснование для проведения исследований с надежной статистической мощностью для подтверждения этих результатов. Кроме того, описан положительный опыт применения левосимендана в ряде узкоспециализированных областей.

Список литературы

1. Poss J., Link A., Bohm M. Pharmacological treatment of acute heart failure: current treatment and new targets // Clin. Pharmacol. Ther. 2013. V. 94. P. 499–508.
2. Hasenfuss G., Teerlink J.R. Cardiac inotropes: current agents and future directions // Eur. Heart J. 2011. V. 32. P. 1838–1845.
3. Pollesello P., Papp Z., Nieminen M.S. Lessons from Lisbon on AHF drug treatment: is it really true that all-olddfailed-all-new-will-succeed? // Int. J. Cardiol. 2013. V. 168. P. 4798–4799.
4. Haikala H., Kaivola J., Nissinen E. et al. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan // J. Mol. Cell. Cardiol. 1995. V. 27. P. 1859–1866.
5. Haikala H., Linden I.B. Mechanisms of action of calciumsensitizing drugs // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995. V. 26. P. 10–19.

6. Pollesello P, Ovaska M., Kaivola J. et al. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 28584–28590.
7. Sorsa T., Pollesello P., Solaro R.J. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin c // *Mol. Cell. Biochem.* 2004. V. 266. P. 87–107.
8. Haikala H., Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers // *Idrugs.* 2000. V. 3. P. 1199–1205.
9. Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M., Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. V. 333. P. 249–259.
10. Pataricza J., Hohn J., Petri A. et al. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein // *J. Pharm. Pharmacol.* 2000. V. 52. P. 213–217.
11. Kaheinen P., Pollesello P., Levijoki J., Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. V. 37. P. 367–374.
12. Erdei N., Papp Z., Pollesello P. et al. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles // *Br. J. Pharmacol.* 2006. V. 148. P. 696–702.
13. Maytin M., Colucci W.S. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 96. P. 26–31.
14. Louhelainen M., Vahtola E., Kaheinen P. et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats // *Br. J. Pharmacol.* 2007. V. 150. P. 851–861.
15. Pollesello P., Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. V. 50. P. 257–263.
16. du Toit E.F., Genis A., Opie L.H. et al. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart // *Br. J. Pharmacol.* 2008. V. 154. P. 41–50.
17. 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. V. 360. P. 196–202.
18. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators // *Circulation.* 2000. V. 102. P. 2222–2227.
19. Nieminen M.S., Akkila J., Hasenfuss G. et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. V. 36. P. 1903–1912.
20. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J. et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting // *Eur. Heart J.* 1998. V. 19. P. 660–668.
21. Ukkonen H., Saraste M., Akkila J. et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000. V. 68. P. 522–531.
22. Packer M., Colucci W., Fisher L. et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure // *JACC Heart Fail.* 2013. V. 1 P. 103–111.
23. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial // *JAMA.* 2007. V. 297. P. 883–891.
24. Lilleberg J., Laine M., Palkama T. et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2007. V. 9. P. 75–82.
25. Kivikko M., Lehtonen L., Colucci W.S. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan // *Circulation.* 2003. V. 107. P. 81–86.
26. Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S. et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on betablockers in SURVIVE // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. V. 11. P. 304–311.
27. Sonntag S., Sundberg S., Lehtonen L.A., Kleber F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. V. 43. P. 2177–2182.
28. Givertz M.M., Andreou C., Conrad C.H., Colucci W.S. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships // *Circulation.* 2007. V. 115. P. 1218–1224.
29. Papp Z., Edes I., Fruhwald S. et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan // *Int. J. Cardiol.* 2012. V. 159. P. 82–87.
30. Toller W., Algotsson L., Guarracino F. et al. Perioperative use of levosimendan: best practice in operative settings // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. V. 27. P. 361–366.
31. Altenberger J., Parissis J.T., Ulmer H., Poelzl G. Rationale and design of the multicentre randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep study) // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. V. 12. P. 186–192.
32. Salmenpera M., Eriksson H. Levosimendan in perioperative and critical care patients // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2009. V. 22. P. 496–501.
33. Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkinen L.O. et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. V. 87. P. 448–454.
34. 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. V. 23. P. 1422–1432.
35. Packer M., Colucci W.S., Fisher L. et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study // *J. Card. Fail. : Abstracts From the 7th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America.* 2003. V. 9. P. 61.
36. Lilleberg J., Sundberg S., Nieminen M.S. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995. V. 26. P. 63–69.
37. Bergh C.H., Andersson B., Dahlstrom U. et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. V. 12. P. 404–410.
38. de Lissoyoy G., Fraeman K., Teerlink J.R. et al. Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study // *Eur. J. Health Econ.* 2010. V. 11. P. 185–193.
39. Delaney A., Bradford C., McCaffrey J. et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Cardiol.* 2010. V. 138. P. 281–289.
40. 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. V. 40. P. 634–646.
41. Maharaj R., Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Crit. Care.* 2011. V. 15. P. 140.

42. Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Mizzi A. et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009. V. 23. P. 474–478.
43. Huang X., Lei S., Zhu M.F. et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* 2013. V. 14. P. 400–415.
44. Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H. et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. V. 27. P. 1224–1232.
45. 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. V. 37. P. 290–301.
46. Fedele F., D'Ambrosi A., Bruno N. et al. Cost-effectiveness of levosimendan in patients with acute heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011. V. 58. P. 363–366.
47. Zemljic G., Bunc M., Yazdanbakhsh A.P., Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation // *J. Card. Fail.* 2007. V. 13. P. 417–421.
48. Silva-Cardoso J., Ferreira J., Oliveira-Soares A. et al. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice // *Rev. Port. Cardiol.* 2009. V. 28. P. 143–154.
49. Yilmaz M.B., Yalta K., Yontar C. et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007. V. 21. P. 431–435.
50. Hou Z.-Q., Sun Z.-X., Su C.-Y. et al. Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction // *Cardiovasc. Ther.* 2013. V. 31. P. 108–114.
51. Bragadottir G., Redfors B., Ricksten S.E. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41. P. 2328–2335.
52. Yilmaz M.B., Grossini E., Silva Cardoso J.C. et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013. V. 27. P. 581–590.
53. Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G. et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010. V. 24. P. 51–57.
54. Puttonen J., Kantele S., Kivikko M. et al. Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites // *Clin. Pharmacokinet.* 2007. V. 46. P. 235–246.
55. Morelli A., Donati A., Ertmer C. et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study // *Crit. Care.* 2010. V. 14. P. 232.
56. Alvarez J., Baluja A., Selas S. et al. A comparison of dobutamine and levosimendan in hepatic blood flow in patients with a low cardiac output state after cardiac surgery: a randomised controlled study // *Anaesth. Intensive Care.* 2013. V. 41. P. 719–727.
57. Memis D., Inal M.T., Sut N. The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock // *J. Crit. Care.* 2012. V. 27. P. 3181–3186.
58. van Hees H.W., Dekhuijzen P.N., Heunks L.M. Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 179. P. 41–47.
59. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation.* 2009. V. 119. P. 1977–2016.
60. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: Looking backward or forward? Part II: Chronic inotropic therapy // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 492–497.
61. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 367–372.
62. Nanas J.N., Papazoglou P., Tsagalou E.P. et al. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone // *Am. J. Cardiol.* 2005. V. 95. P. 768–771.
63. Mavrogeni S., Giamouzis G., Papadopoulou E. et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure // *J. Card. Fail.* 2007. V. 13. P. 556–559.
64. Parle N.M., Thomas M.D., Dembo L. et al. Repeated infusions of levosimendan: well tolerated and improves functional capacity in decompensated heart failure – a single-centre experience // *Heart Lung Circ.* 2008. V. 17. P. 206–210.
65. Parissis J.T., Adamopoulos S., Farmakis D. et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure // *Heart.* 2006. V. 92. P. 1768–1772.
66. Bonios M.J., Terrovitis J.V., Drakos S.G. et al. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2011. V. 159. P. 225–229.
67. Kleber F.X., Bollmann T., Borst M.M. et al. Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study // *J. Clin. Pharmacol.* 2009. V. 49. P. 109–115.
68. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. P. 2388–2442.
69. Parissis J.T., Paraskevidis I., Bistola V. et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2006. V. 98. P. 1489–1492.
70. Poelzl G., Zwick R.H., Grander W. et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure // *Herz.* 2008. V. 33. P. 368–373.
71. Russ M.A., Prondzinsky R., Carter J.M. et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan // *Crit. Care Med.* 2009. V. 37. P. 3017–3023.
72. Morelli A., Teboul J.L., Maggiore S.M. et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study // *Crit. Care Med.* 2006. V. 34. P. 2287–2293.
73. Reynolds H.R., Hochman J.S. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes // *Circulation.* 2008. V. 117. P. 686–697.
74. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33. P. 2569–2619.
75. Thiele H., Zeymer U., Neumann F.J. et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 1287–1296.
76. Christoph A., Prondzinsky R., Russ M. et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *Acute Card. Care.* 2008. V. 10. P. 49–57.
77. Samimi-Fard S., Garcia-Gonzalez M.J., Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Effects of levosimendan versus dobutamine on

- long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty // *Int. J. Cardiol.* 2008. V. 127. P. 284–287.
78. Berry W.T., Hewson R.W., Langrish C.J. et al. Levosimendan: a retrospective single-center case series // *J. Crit. Care.* 2013. V. 28. P. 1075–1078.
 79. Fuhrmann J., Schmeisser A., Schulze M.R. Levosimendan in advanced cardiogenic shock improved survival compared with enoximone // *Circulation.* 2004. V. 110. P. 478.
 80. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // *Crit. Care Med.* 2006. V. 34. P. 344–353.
 81. 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. V. 31. P. 638–644.
 82. Doorduyn J., Sinderby C.A., Beck J. et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. V. 185. P. 90–95.
 83. Sterba M., Banerjee A., Mudaliar Y. Prospective observational study of levosimendan and weaning of difficult-to-wean ventilator dependent intensive care patients // *Crit. Care Resusc.* 2008. V. 10. P. 182–186.
 84. Ottenheijm C.A.C., Heunks L.M.A., Sieck G.C. et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. P. 200–205.
 85. van Hees H.W., Andrade Acuna G., Linkels M. et al. Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 162. P. 566–573.
 86. Jaber S., Jung B., Matecki S., Petrof B.J. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction—human studies confirm animal model findings! // *Crit. Care.* 2011. V. 15. P. 206.
 87. Ouannes-Besbes L., Ouannes I., Dachraoui F. et al. Weaning difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: a pilot study comparing initial hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine // *J. Crit. Care.* 2011. V. 26. P. 15–21.
 88. Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A. et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery // *Crit. Care.* 2010. V. 14. P. 201.
 89. Overwalder P.J. Intra Aortic Balloon Pump (IABP) Counterpulsation mirror with better quality // *Internet J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999. V. 2.
 90. Cheng J.M., den Uil C.A., Hoeks S.E. et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials // *Eur. Heart J.* 2009. V. 30. P. 2102–2108.
 91. 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. V. 34. P. 219–228.
 92. Levin R., Degrange M.A., Porcile R. et al. [The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome] // *Rev. Esp. Cardiol.* 2008. V. 61. P. 471–479.
 93. De Hert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function // *Anesth. Analg.* 2007. V. 104. P. 766–773.
 94. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Br. J. Anaesth.* 2009. V. 102. P. 198–204.
 95. Lahtinen P., Pitkanen O., Polonen P. et al. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial // *Crit. Care Med.* 2011. V. 39. P. 2263–2270.
 96. Landoni G., Rodseth R.N., Santini F. et al. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. V. 26. P. 764–772.
 97. Landoni G., Augoustides J.G., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011. V. 55. P. 259–266.
 98. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study // *Lancet.* 2012. V. 380. P. 1059–1065.
 99. Morelli A., Ertmer C., Pietropaoli P., Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? // *Curr. Drug Targets.* 2009. V. 10. P. 863–871.
 100. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H. et al. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery // *Neth. J. Med.* 2008. V. 66. P. 154–159.
 101. 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. V. 25. P. 627–633.
 102. Hoffman T.M. Newer inotropes in pediatric heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011. V. 58. P. 121–125.
 103. Angadi U., Westrope C., Chowdhry M.F. Is levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. V. 17. P. 710–714.
 104. Suominen P.K. Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure // *BMC Anesthesiol.* 2011. V. 11. P. 18.
 105. 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. V. 38. P. 1198–1204.
 106. Pellicer A., Riera J., Lopez-Ortego P. et al. Phase 1 study of two inodilators in neonates undergoing cardiovascular surgery // *Pediatr. Res.* 2013. V. 73. P. 95–103.
 107. Momeni M., Rubay J., Matta A. et al. Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011. V. 25. P. 419–424.
 108. Ebade A.A., Khalil M.A., Mohamed A.K. Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery // *J. Anesth.* 2013. V. 27. P. 334–339.
 109. Turanlahti M., Boldt T., Palkama T. et al. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2004. V. 5. P. 457–462.
 110. Lechner E., Moosbauer W., Pinter M. et al. Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2007. V. 8. P. 61–63.
 111. Ryerson L.M., Alexander P.M., Butt W.W. et al. Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011. V. 12. P. 57–60.
 112. Varpula T., Rapola J., Sallisalmi M., Kurola J. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer // *Anesth. Analg.* 2009. V. 108. P. 790–792.
 113. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? // *Heart Lung Circ.* 2007. V. 16. Suppl. 3. P. 65–70.
 114. Antonini M., Stazi G.V., Cirasa M.T. et al. Efficacy of levosimendan in Takotsubo-related cardiogenic shock // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. V. 54. P. 119–120.
 115. Puttonen J., Laine T., Ramela M. et al. Pharmacokinetics and excretion balance of OR-1896, a pharmacologically active metabolite of levosimendan, in healthy men // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007. V. 32. P. 271–277.
 116. Antila S., Sundberg S., Lehtonen L.A. Clinical pharmacology of levosimendan // *Clin. Pharmacokinet.* 2007. V. 46. P. 535–552. ●