

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНFUЗИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Г.П. Плотников, А.В. Чижов, Б.Л. Хаес, Л.С. Барбараш

Государственное учреждение «Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов с клиникой СО РАМН», Кемерово

georg@cardio.kem.ru

Ключевые слова: левосимендан, реваскуляризация миокарда, центральная гемодинамика, инотропная поддержка.

Действие нового средства для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности (СН) левосимендана (ЛС), основанное на увеличении чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, сопровождается расширением коронарных вен и артерий, что является основой снижения пред- и постнагрузки, уменьшения давления в малом круге кровообращения, антиишемического действия. При этом потребность миокарда в кислороде практически не увеличивается [2, 5, 9]. В ряде нерандомизированных исследований ЛС отмечены потенциально благоприятные изменения гемодинамики при операциях на сердце с применением искусственного кровообращения. Во всех допускалось одновременное введение адреналина, норадреналина или фенилэфрина. В то же время подчеркивается, что опыт одновременного назначения с другими инотропными препаратами крайне ограничен, а в список относительных противопоказаний входят многие состояния, с которыми приходится сталкиваться в кардиохирургической реанимации (тахикардия, ОПН и т. п.) [3, 8, 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Левосимендан применён у 47 больных (из них 36 мужчин, 11 женщин). Средний возраст $54,8 \pm 13,3$ года, вес $76,3 \pm 27,3$ (39,5–104) кг, площадь тела $1,83 \pm 0,9$ ($1,42$ – $2,25$) м². Всем пациентам по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) выполнена прямая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК). Вмешательства проведены при стандарте многокомпонентной анестезии (кетамин+фентанил+фторотан) и умеренной гипотермии. Индекс перфузии 2,5 л/м², степень дилатации во время ИК $37,5 \pm 6,3\%$. Длительность ИК $97,4 \pm 31,7$ мин, интраоперационная кровопотеря 590 ± 85 мл. Исходная фракция изгнания $35,85 \pm 7,28$ (27–45)%. У всех больных начиная

с интраоперационного периода требовалось введение катехоламинов (адреналин $0,12 \pm 0,06$ мкг/(кг · мин) и добутамин $11,3 \pm 7,2$ мкг/(кг · мин)), в 28 случаях в сочетании с внутриаортальной баллонной контрпульсацией (ВАБК). У 19 больных имелась полиорганная недостаточность – почечная дисфункция, панкреатит, синдром системного воспалительного ответа. Показаниям к назначению ЛС (вторые сутки после операции) служили нестабильные показатели гемодинамики, требующие увеличения катехоламиновой поддержки, и низкая ФИ – $32,5 \pm 7,5\%$, по данным трансторакальной эхокардиографии. На протяжении всего исследования пациентам осуществлялась искусственная вентиляция легких при неизменных параметрах (режим volume control при пиковом Р не более 20 мм H₂O и FiO₂ 50%). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, ЛС вводился в дозе 12,5 мг ($0,16 \pm 0,09$ мкг/кг) в центральную вену со скоростью инфузии $0,23 \pm 0,09$ мкг/(кг · мин) (минимальное время инфузии 8,5 ч, максимальное – 14,5 ч). Для мониторингового наблюдения во всех группах больных использовался многофункциональный стационарный монитор Siemens SC 7000 (USA). В непрерывном режиме регистрировали показатели гемодинамики – частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее артериальное давление (АДср, мм рт. ст.), центральное венозное давление (ЦВД, мм рт. ст.), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА, мм рт. ст.), среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр, мм рт. ст.). С помощью баллонного катетера Swan – Ganz диаметром 7,5 Fr, установленного через правую внутреннюю яремную вену в легочной артерии, термодилуционным методом измерялся сердечный выброс (СВ, л/мин) и рассчитывались по заложенным формулам индексированные показатели – сердечный индекс (СИ), л/(мин · м²), индекс ударного объема (УИ), мл/уд · м², индексы ударной работы левого (ИУРлж) и правого (ИУРпж) желудочков

г-м/(уд · м²), индексы сопротивления легочных сосудов (ИСЛС) и общего периферического сопротивления (ИОПС), дин · с/см⁵/м², индексы доставки и потребления кислорода (DO₂I и VO₂I), л/(мин · м²), коэффициент утилизации O₂, %. Необходимые для расчета кислородо-транспортной функции параметры оценивались с помощью анализатора Easy Blood Gas «Medica Corporation» (USA). Контрольными точками служили каждые 2 часа в течение 24 ч от начала инфузии ЛС. В эти же периоды оценивались изменения дозирования кардиотонической поддержки, скорость и объем инфузионной терапии. Эхокардиографическое трансторакальное исследование проводили всем пациентам перед включением в исследование и через 24 ч после начала инфузии ЛС, на ультразвуковой системе Acuson 128XP10c (Acuson Corp., USA).

Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica» 5.5. Все данные в исследовании представлены как средняя арифметическая ± стандартное отклонение. Статистически значимыми различиями при сравнении качественных данных считали при уровне $p < 0,05$. Для сравнительной оценки использован непараметрический метод ANOVA Фридмана и коэффициент конкордантности Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование не показало статистически значимых изменений основных гемодинамических показателей в течение инфузии ЛС. Выявлено три временных интервала, когда для обеспечения стабильных показателей АДср, СВ, ОПС потребовались статистически значимые изменения дозирования инотропной поддержки и объемной скорости инфузионной терапии.

Так, к 4–6 ч от начала инфузии ЧСС остается практически неизменной: при исходной 102,95±24,51 уд/мин (70–150), через 6 ч 103,67±20,68 уд/мин (70–140). Среднее АД с тенденцией к возрастанию с 77,89±10,38 (60–95) до 79,33±11,37 мм рт. ст. (50–100). ЦВД не значимо повышается с 4,95±3,26 (0–15,4) до 5,39±3,11 мм рт. ст. (0–11,76). ДЛАСр и ДЗЛА с тенденцией к снижению на 2–3% от исходного. СВ с тенденцией к росту с 4,83±1,35 (3–7,6) до 5,27±1,52 л/мин (3,2–8,7). СИ и УИ статистически значимо не изменяются (соответственно, 2,84±0,68 л/(мин · м²) и 28,14±7,88 мл/(уд · м²), в пределах нижней границы нормы. ИУРлж с тенденцией к росту с 21,39±8,01 (8,46–40,9) до 23,48±8,76 (7,84–44,55) г-м/(уд · м²), оставаясь ниже нормальных показателей. ИУРпж

с тенденцией возрастания до верхних пределов нормальных значений: с 8,29±4,03 (3,1–16,25) до 9,45±4,40 (4,26–21,86) г-м/(уд · м²). Индексы сопротивления сосудов снижаются на 6,5–7% от исходных показателей. Такие изменения гемодинамических показателей вызывают статистически незначимое возрастание дозирования адреналина с 0,095±0,023 мкг/(кг · мин) (0,065–0,15; доверительный интервал (ДИ)±95% 0,084–0,106; квартильный диапазон (QR) min-max 0,075–0,11) до 0,102±0,031 мкг/(кг · мин) (0,07–0,17; ДИ±95% 0,087–0,11; QR 0,08–0,12). Дозировки добутамина снижаются почти на 50% от исходных: с 9,67±2,01 (6,5–14,5; ДИ±95% 8,695–10,6; QR 8–10,75) до 4,83±2,12 мкг/(кг · мин) (0–8; ДИ±95% 3,78–5,89; QR 3,13–6,7). Скорость инфузионной нагрузки возрастает с 0,5–1 до 2–2,5 мл/(кг · ч). На этом этапе в восьми случаях развившаяся тахисистолия (из них в четырех случаях фибрилляция предсердий) потребовала применения β-блокаторов ультракороткого действия (эсмолол).

Период 10–12 ч от начала инфузии ЛС характеризуется ЧСС в пределах исходных показателей – 102,75±20,09 уд/мин (70–138). Среднее АД статистически значимо не изменяется – 78,38±10,89 (59–97) мм рт. ст. ЦВД и ДЗЛА с тенденцией к снижению от исходного на 6–8% – 4,45±3,40 (0–11,7) и 17,63±6,82 (9–37) мм рт. ст.. ДЛАСр остается практически на прежнем уровне – 26,56±8,37 (17–51) мм рт. ст. СВ стремится к исходному – 5,03±1,29 (2,8–7,5) л/мин. Отмечена тенденция возрастания СИ (до 2,74±0,57 (1,59–3,62) и УИ (27,68±8,27 (16,99–45,04). ИУРлж не изменяется – 22,98±8,65 г-м/(уд · м²) (9,27–35,53). ИУРпж возвращается к исходным значениям – 8,20±3,24 г-м/(уд · м²) (4,26–14,70). Индексы сопротивления сосудов относительно исходных значений статистически значимо не изменяются: ИСЛС 265,85±105,93 (70,72–469,32), ИОПС 2260,49±663,59 (1333,3–3451,52) дин · с/см⁵/м².

Относительная стабильность гемодинамических показателей в этот период обеспечивается дальнейшим увеличением дозирования адреналина до 0,168±0,023 мкг/(кг · мин) (0,055–0,18; ДИ±95% 0,075–0,125; QR 0,06–0,135). По сравнению с предыдущим этапом отмечена тенденция к возрастанию дозирования добутамина до 7,75±1,97 мкг/(кг · мин) (4,5–11; ДИ±95% 6,72–8,8; QR 6,25–9,29). Инфузионная нагрузка уменьшается до 0,7 мл/(кг · ч). На этом этапе 3 случая применения β-блокаторов ультракороткого действия в связи с тахисистолой без нарушений ритма.

Через 24 ч от начала инфузии ЛС ЧСС с тенденцией к увеличению – $105,07 \pm 18,61$ (79–140) уд/мин. Остаются стабильными показатели АДср – $78,13 \pm 9,54$ (64–95) мм рт. ст. ДЛАСр и ДЗЛА с тенденцией к повышению от исходного – $30,93 \pm 12,70$ (15–54) и $20,33 \pm 10,10$ (7–39) мм рт. ст., как и ЦВД – $6,20 \pm 3,97$ (0–13,9) мм рт. ст. – видимо, за счет предшествующего объема инфузии и окончания вазоплегического эффекта введения ЛС. СВ в пределах исходных значений – $4,99 \pm 0,97$ (3,6–6,6) л/мин. СИ, УИ, ИУРлж, ИУРпж статистически значимо не изменяются. ИСПС недостоверно возрастает до $307,94 \pm 142,79$ (153,77–579,98) дин · с/см⁵/м². ИОПС с тенденцией к нижней границе нормальных значений – $2125,62 \pm 394,75$ (1347,58–2749,55) дин · с/см⁵/м². Соответствующие изменения отмечены в дозировках адреналина: они статистически значимо ниже исходных – $0,071 \pm 0,018$ мкг/(кг · мин) (0,05–0,12; ДИ±95% 0,065–0,08; QR 0,06–0,095). Темп введения добутина не изменяется – $7,69 \pm 1,69$ мкг/(кг · мин) (4,5–10,75; ДИ±95% 6,75–8,6; QR 6,15–9,4). Скорость инфузионной нагрузки снижается практически до исходных значений – $0,5$ мл/(кг · ч).

Взаимосвязь изменений дозировок инотропной поддержки и базовых показателей гемодинамики иллюстрирует рисунок.

На всех этапах исследования не получено статистически значимых изменений показателей кислородо-транспортной функции: DO_2I в

пределах нормальных значений ($678,32 \pm 206,40$ – $711,51 \pm 148,44$ мл/(мин · м²); VO_2I ($247,09 \pm 86,79$ – $261,89 \pm 75,43$ мл/(мин · м²) и O_2ER ($37,37 \pm 10,59$ – $36,91 \pm 7,61\%$) стабильно повышены.

При трансторакальной ЭхоКГ не получено статистически значимого изменения ФИ через 24 ч от начала инфузии ЛС, но можно говорить об устойчивой тенденции к ее повышению: с $34,33 \pm 5,69$ (22–50) до $37,73 \pm 6,67$ (30–55)%.

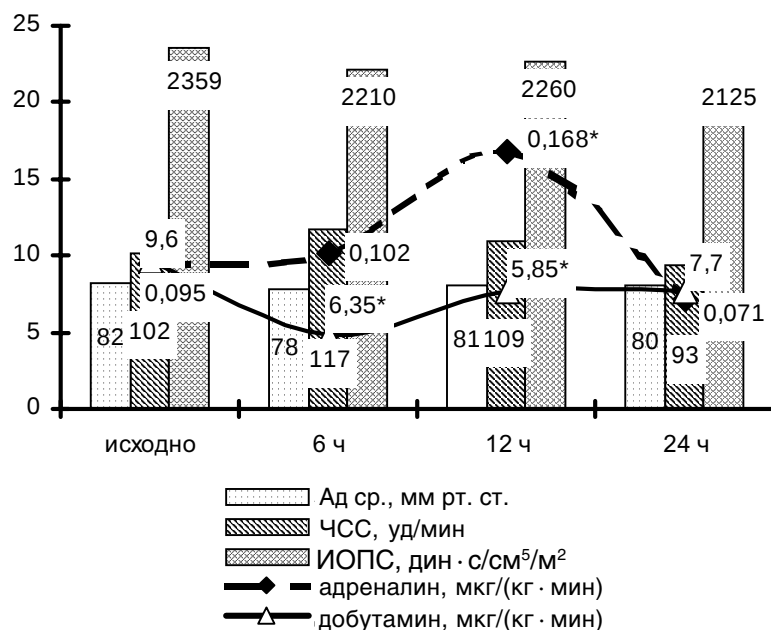
В 6 случаях (все пациенты – с системным воспалительным ответом) отмечено критическое снижение ИОПС (716–970 дин · с/см⁵/м²) на 4–6 ч от начала инфузии ЛС, что потребовало полной отмены препаратов со спазмолитическим действием и кратковременного увеличения объема и скорости инфузионной терапии, а в двух случаях – применения мезатона.

Летальность в исследуемой группе составила 10,6% (5 пациентов, смерть которых наступила в течение последующих 24 часов после инфузии ЛС). В двух случаях причиной смерти была неуправляемая почечная недостаточность (уремия, отек легких), в трех – сердечная недостаточность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известными осложнениями кардиохирургических вмешательств является реперфузионный синдром и состояние оглушенного миокарда,

особенно опасные при исходно низкой сократительной способности сердца. Для лечения гипокинезии в такой ситуации обычно используются препараты инотропной поддержки. Наиболее часто применяемые инотропные средства, такие как адреналин и добутамин, увеличивают миокардиальное потребление кислорода и вызывают проаритмические эффекты [11, 12]. Начало применения ЛС в кардиохирургии у пациентов, требующих инотропной поддержки в послеоперационный период, кажется многообещающим. Одно из главных теоретических преимуществ ЛС перед стандартными инотропными средствами – его способность увеличить систолическую функцию, не увеличивая миокардиальное потребление кислорода [5, 9, 13, 14]. Несмотря



Изменения базовых показателей гемодинамики и дозировок инотропной поддержки на этапах инфузии левосимендана.

на обнадеживающие результаты [1, 4, 6, 7] применения ЛС при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, его использование в кардиохирургической практике предполагает ряд особенностей. Инодильтационное действие препарата в первые 4–6 часов от начала введения, снижение периферического сопротивления в этот период требует не только значительного увеличения вазопрессорного воздействия для поддержания эффективного перфузионного давления, но и увеличение объема и скорости инфузионной нагрузки. Такие изменения в тактике терапии увеличивают риск гипергидратационных осложнений у этой категории пациентов. Тахисистолия, потребовавшая медикаментозного вмешательства, не расценивается нами как однозначное последствие введения ЛС и может быть спровоцирована увеличением и изменением соотношения дозировок препаратов базовой инотропной поддержки. Отсутствие доказательного улучшения сократительной способности миокарда в течение первых суток инфузии ЛС также оставляет вопросы для исследования оптимальных сроков, дозировки и темпа его введения.

ВЫВОДЫ

1. Инфузия левосимендана у кардиохирургических пациентов должна выполняться на фоне мониторинга системной гемодинамики (ОПСС, ДЛА, ДЗЛА, СИ).
2. Инфузия левосимендана сопровождается изменениями гемодинамики, имеющих периодический характер и требующих динамичных изменений инотропной терапии, коррекции волемического статуса и тонуса периферического сопротивления.
3. Инодильтационные эффекты левосимендана будут относительным противопоказанием к началу его инфузии при вазодильтационных шоковых состояниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Моисеев В.С. et al. // *Eur. Heart J.* 2002. V. 23. P. 1422–1432.
2. Ajiro Y. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. V. 435. P. 27–33.
3. Cleland J.G.F. // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. V. 8 (1). P. 105–1101.
4. Coletta A.P. // *Eur. J. Heart Fail.* 2004. V. 6. P. 673–676.
5. Figgitt D.P. et al. // *Levosimendan Drugs.* 2001. V. 61. P. 613–627.
6. Follath F. et al. // *Lancet.* 2002. V. 360. P. 196–202.
7. Johansson S. // *Crit Care* 2004. V. 8 (suppl. 1). P. 88 abstract.
8. Lehtonen L. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995. V. 26 (suppl 1). S70–S76.
9. Lehtonen L. // *Expert Opin Investig Drugs.* 2001. V. 10. P. 955–970.
10. Lilleberg J. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995. 26 (suppl 1). S63–S69.
11. Nieminen M.S et al. // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26 (4). P. 384–416.
12. Packer M. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. V. 22 (4 Suppl A). 119A–126A.
13. Papp Z. et al. // *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2005. V. 23 (1). P. 71–98
14. Parissis J.T. et al. // *Expert Opin Pharmacother.* 2005. V. 6 (15). P. 2741–2751

HEMODYNAMIC ASPECTS OF LEVOSIMENDAN INFUSION IN CARDIOSURGICAL PATIENTS WITH CARDIAC INSUFFICIENCY

G.P. Plotnikov, A.V. Tchizhov, B.L. Khayes,
L.S. Barbarash

A non-randomized prospective study of 47 patients suffering from coronary heart disease (CHD) with initially low ejection fraction (EF) was performed. The patients were admitted to the hospital's intensive care unit over a period of 2006–2007 and after immediate myocardial revascularization the follow-up was complicated by cardiac insufficiency that required infusion of catechol amines. Use was made of levosimendan (simdax, Orion Corporation, Finland) in the dose recommended by the firm. In the course of infusion the central hemodynamics and blood oxygen-transfer function variations were measured. The periods, when in order to provide stable values of mean arterial pressure, cardiac output and general peripheral resistance, the doses of inotropic support and the flow rate of infusion therapy had to be changed, were measured. Relative clinical counterindications were also found out.