

ОПЫТ ИНОТРОПНОЙ ПОДДЕРЖКИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЕВОСИМЕНДАНОМ ПРИ ОСТРОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.Ж. Баялиева, Р.Н. Ахундов, М.С. Нагаев

*Межрегиональный клиничко-диагностический центр
(ген. директор – Р.Н. Хайруллин), г. Казань, кафедра анестезиологии и
реаниматологии (зав. – проф. В.М. Белопухов) Казанской государственной медицинской
академии последипломного образования*

В практике реаниматолога лечение синдрома острой сердечной недостаточности (ОСН) занимает одно из первых мест [4]. ОСН может быть следствием декомпенсации хронической сердечной недостаточности либо поражения сердечной мышцы, а также из-за экстракардиальных причин (ТЭЛА, РДСВ).

Прогноз при ОСН остается неблагоприятным. По данным Европейского общества кардиологов, смертность особенно высока (достигает 30%) при остром инфаркте миокарда (ОИМ), осложнившимся развитием сердечной недостаточности. При развитии отека легких внутрибольничная летальность равна 12%, годовичная – 40%. Приблизительно 45% пациентов, госпитализированных с ОСН, в течение последующего года повторно поступают в стационар хотя бы один раз. Риск смерти или повторной госпитализации в течение 60 суток варьирует, по разным данным, от 30 до 60% [1, 5].

Терапия ОСН направлена на коррек-

цию гипоксии и увеличение сердечного выброса, перфузии почек, выведение натрия, усиление диуреза. Поводом настоящего ретроспективного анализа послужил опыт применения левосимендана в нескольких клинических ситуациях.

Целью нашего исследования являлись использование в клинической практике оптимальных методов проведения инотропной поддержки при острой недостаточности кровообращения, связанной с низким сердечным выбросом, а также изучение показаний к применению левосимендана и его эффективности.

Ретроспективно анализируя наиболее значимые клинические и гемодинамические характеристики синдрома острой недостаточности кровообращения, мы пришли к трем наиболее показательным характеристикам пациентов и выделению среди них 5 основных подгрупп, представленных в табл. 1.

Учитывая небольшое число больных (33 пациента), получивших терапию лево-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов по клиническому течению с синдромом острой недостаточности кровообращения

Клиническая характеристика	АД	ДЗЛА	СИ	n
Острая декомпенсированная сердечная недостаточность	95+ 4	19+2,5	2,3+ 0,2	5
ОСН с отеком легких	81+5	20,0 +1,7	2,1 +0,2	3
Кардиогенный шок/ синдром малого выброса	73+ 4	18,5+ 1,8	1,6 +0,1	8
Рефрактерный кардиогенный шок	50+ 3	16,5+ 0,4	1,8+ 0,1	0
Острая правожелудочковая недостаточность, легочное сердце	91+ 5	12 +1,4	2,1+ 0,1	17

сименданом в различных клинических ситуациях и в разных условиях его применения (на фоне ИВЛ, внутриаортальной баллонной контрпульсации, при кровопотере и т.п.), мы проанализировали наиболее серьезные по течению клинические примеры для предварительного заключения о клинической эффективности препарата.

Всем пациентам при поступлении в отделение реанимации проводились ЭХО КГ (12 больным чреспищеводная), при поступлении и каждые 12–24 часа исследовали внутрисердечную гемодинамику и давление в полостях сердца, сердечные маркеры, включая уровень BNP, кислотно-щелочное равновесие артериальной крови, взятой из лучевой артерии; 5 больным с ТЭЛА и кардиогенным шоком проводились мониторинг катетером Свана – Ганса, контрольная рентгенография органов грудной клетки при ТЭЛА, холтеровское мониторирование (одному больному с ХСН).

Больные были подразделены на 2 группы в зависимости от лечебной тактики. 8 больных 1-й группы находились в отделении реанимации с острой недостаточностью кровообращения, развившейся на фоне ХСН, декомпенсации клапанных приобретенных пороков, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии. Во 2-ю группу вошли 25 пациентов хирургического профиля, прооперированных по поводу ИБС, после аневризмэктомии ЛЖ, тромбэктомии из легочной артерии, осложнившихся ОНК в раннем послеоперационном периоде. В 1-й группе получали инфузию симдакса как монотерапию, без фона вазопрессоров и кардиотоников параллельно с бета-блокаторами. Введение мочегонных препаратов не требовалось, так как достоверно увеличивался диурез на фоне терапии. 2-ю группу пациентов лечили катехоламинами и кардиотониками (кроме ингибиторов фосфодиэстеразы), 12 больным была подключена ВАБК, 19 – проводились ИВЛ, ВИВЛ в режиме принудительной или вспомогательной вентиляции.

Левосимендан (симдакс, “Орион фарма”, Финляндия) является негликозидным кардиотоническим препаратом, первым представителем нового класса фармакологических средств – сенситизаторов кальция, ко-

торый обладает двойным механизмом действия: повышает сократительную способность сердечной мышцы и оказывает вазодилатирующее действие. В отличие от других препаратов, он вызывает расширение вен и артерий за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов гладкой мускулатуры сосудистой стенки. Увеличение сократительной способности миокарда происходит за счет усиления чувствительности сократительных белков к кальцию. Активный метаболит левосимендана (OR-1896) также является сенситизатором кальция и, благодаря более длительному периоду полувыведения препарата, его терапевтическое действие сохраняется на протяжении нескольких суток после введения [6]. В большинстве случаев препарат применялся в дозе 0,1–0,2 мкг/кг/мин, без нагрузочной дозы для нивелирования гипотонии, в течение 24–28 часов, в зависимости от массы тела больного. При использовании препарата случаев нарушения ритма, связанных с его введением, и летальных случаев не отмечено. Один летальный случай произошел на 11-е сутки после операции в результате развития полиорганной недостаточности.

Одна из самых тяжелых групп пациентов отражена в исследовании SURVIVE [2, 3]. По данным различных авторов, применение негликозидных инотропных средств при хронической сердечной недостаточности является опасным и даже не оправдывает себя как метод поддержания насосной функции сердца у пациентов, ожидающих пересадку сердца. Кратковременная инотропная поддержка в периоде обострения декомпенсации может негативно влиять на отдаленный прогноз больных с ХСН (уровень доказанности В). Но в отдельных критических случаях, когда низкое АД, олигурия и развитие отека легких непосредственно угрожают жизни пациенту, применение инотропной поддержки оправдано.

В данную подгруппу вошли пациенты, которым потребовалась инотропная поддержка (3 случая ОСН с отеком легких) левосименданом, так как применение добутамина было ограничено либо неэффективно. Клиническое улучшение отмечалось у 7 пациентов. Один больной ИБС, кардиомиопатией и ХПН не почувствовал себя лучше после инфузии.

Приводим следующее клиническое наблюдение.

И. 65 лет была госпитализирована 25.12.2006 г., выписана 29.01.07 г. Клинический диагноз: дилатационная кардиомиопатия; врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки; тромб ушка левого предсердия; нарушение ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, блокада левой ножки пучка Гиса; ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии слева от 8.12.2006 г. повторная тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии от 15.01.07 г., ХСН II, ФК 3; выраженная легочная гипертензия.

ЭхоКС: дискинез межжелудочковой перегородки, акинез всех верхушечных сегментов, диффузный гипокинез всех остальных; шарообразное ремоделирование левого желудочка с выраженным снижением фракции выброса; дилатация всех камер сердца. ВПС: дефект межпредсердной перегородки шириной 13 мм; значительная легочная гипертензия; митральная регургитация 1–2-й степени; трикуспидальная регургитация 1–2-й степени; ФВ 15 (N>55%) по Симпсону ФУ 9 (N>26–41)%.

Несмотря на проводимую терапию ХСН, состояние пациентки ухудшалось. На рентгенограммах органов грудной клетки от 11.01.2007 г. в легких признаки выраженной легочной гипертензии по смешанному типу (гиперволемиа и признаки застоя). Кардиомегалия за счет расширения всех камер сердца, КТИ=0,7 – увеличен, выступает ствол легочной артерии. Аорта уплотнена.

Состояние больной резко ухудшилось 15.01.07 г.: остро возникла выраженная одышка (ЧД до 45–55 в 1 мин), тяжелые нарушения ритма (желудочковые экстрасистолы, периоды ЖТ, НЖТ, мерцательная аритмия). В связи с нарастанием острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности пациентку перевели в отделение реанимации и подключили к ИВЛ. В РАО проводились экстренные лечебные и реанимационные мероприятия, инотропная поддержка левосименданом в дозе 0,2 мкг / кг / мин в течение 24 часов. На ЭКГ: фибрилляция предсердий, средняя частота желудочковых сокращений до 108 уд. в 1 мин, желудочковые экстрасистолы, в том числе спаренные, сгруппированные по 4 комплекса.

По сравнению с ЭКГ от 18.01.07 г. увеличилась частота желудочковых сокращений, наблюдалась полиотнопность желудочковых экстрасистол.

На чреспищеводной эхокардиографии в дилатированном ушке левого предсердия определялось умеренно подвижное образование пониженной эхогенности с неоднородной структурой, округлой формы, размером около 1,0x1,5 см, вероятно, «свежий» тромб. Заключение: тромб ушка левого предсердия. Экстренно проведена тромболитическая терапия актилизе (25 мг) в течение часа.

В течение 3 суток на фоне респираторной, инотропной, тромболитической терапии состояние пациентки улучшилось. По данным ЭхоКС несколько улучшилась глобальная сократительная функция левого желудочка, уменьшилось давление в легочной артерии с 60 до 28 мм Hg, возросла ФВ до 20% по Симпсону.

Впоследствии пациентку направили на ресинхронизирующую терапию в Германию.

Кардиогенный шок проявляется снижением АД (систолическое АД <90 мм Hg) и/или низким объемом выделяемой мочи (<0,5 мл/кг/ч), частотой сердечных сокращений >60 уд/мин вне зависимости от наличия застойных явлений в органах и выступает логическим продолжением синдрома малого выброса. В хирургической практике снижение сократительной функции миокарда вызвано реперфузионным поражением, исходно низкой фракцией выброса, постишемической реакцией и воспалительным ответом на глобальную ишемию миокарда. Периоперационная инотропная поддержка по сравнению с обычной кардиологической ситуацией отличается динамичностью, параллельным применением анестетиков, объемными нагрузками или кровопотерей, гипотермией. Использование позитивных инотропных препаратов становится необходимым, несмотря на их побочные эффекты.

В комбинации с инотропными средствами и инфузией жидкости на фоне отсутствия оптимальной перфузии при улучшенном сердечном выбросе требуется терапия вазопрессорами. Они могут также использоваться при реанимационных мероприятиях, а также для поддержания адекватной перфузии при жизнеугрожающей гипотензии. Поскольку кардиогенный шок ассоциирован с повышением периферического сосудистого сопротивления, любые вазопрессоры следует использовать с осторожностью и в течение короткого времени, так как увеличивается постнагрузка на и так страдающее сердце, и еще больше снижается перфузия органов и тканей. Использование вазопрессоров и катехоламинов вызывает увеличение потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикцию, гипергликемию и лактацидоз [4, 9].

Контрпульсация (ВАБК) является стандартным компонентом лечения пациентов с кардиогенным шоком или тяжелой левожелудочковой недостаточностью при соблюдении условий согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. В нашей клинике синхронизированная ВАБК производится путем раздувания и сдувания баллона объемом 30–50 мл, введенного в грудную аорту через бедренный доступ. Раздувание балло-

Результаты изменений гемодинамики при инфузии левосимендана (n=31)

Показатели	Исходные данные	+ Допамин (10–15 мкг/кг/мин) + ВАБК	+ Левосимендан через 12 часов после начала инфузии
АД сист., мм Hg	76,5±12,5	98,9±10,8**	88,3±10,5
АД диаст., мм Hg	46±5	56±19	54±18
ЧСС, уд/мин	110±8	124±7**	100±9
СИ, л/мин/м ²	1,9±0,44	2,1±0,66	2,69±0,3*
ДЗЛА, мм Hg	25,7±8,8	21,9±9,3	22,5±7,84*
ЦВД, мм Hg	16,1±2,2	16,9±2,4	14,5±2,4*
ИУРПЖ, г·м·м ²	2,41±0,96	3,5±0,76	6,75±1,2*
ИУРЛЖ, г·м·м ²	32,02±4,9	39,38±4,98**	44,8±4,89
ОЛСС, дин·с/см ⁵	300±185	168±103**	120±73*
ФВ, %	26±7	28±4	32±3*

*p<0,05 по сравнению с исходным состоянием при инфузии левосимендана, **p<0,05 по сравнению с исходным состоянием при инфузии дофамина и применении ВАБК.

на в диастолу увеличивает аортальное диастолическое давление и коронарный кровоток, тогда как сдувание во время систолы уменьшает постнагрузку и облегчает выброс крови из ЛЖ. ВАБК противопоказана только при тяжелом поражении аорты и периферических артерий.

Терапия левосименданом при кардиогенном шоке проводилась нами на фоне применения ВАБК, инфузии дофамина, добутамина до 10–20 мкг/кг/мин. Нагрузочная доза левосимендана была снижена на 1/2 часть, и препарат титровался по уровню АД. Поскольку препарат увеличивает сердечный выброс, не влияя на ЧСС, то в течение 3–4 часов удавалось отойти от высоких доз кардиотоников (дофамина, добутамина) и оставить эффективный режим ВАБК с инфузией левосимендана.

В табл. 2 мы представили результаты исследований гемодинамики всех пациентов, включенных в исследование с учетом того, что количество наблюдений при кардиогенном шоке (АД ниже 70 мм Hg, олигоанурия, СИ меньше 1,8 л/м²/мин) статистически недостаточно (8 больных).

Таким образом, наблюдаются следующие изменения гемодинамики при инфузии левосимендана на фоне действия кардиотоников: АД сист. и АД диаст. значи-

тельно не изменяются, если не применять нагрузочные дозы левосимендана за короткий промежуток времени. По данным литературы, инфузия в нагрузочной дозе 12 мкг/кг в течение 10 минут вызывает гипотонию. ЧСС увеличивается достоверно при применении дофамина, а не левосимендана. Следует обратить внимание, что достоверно повышается индекс ударной работы правого желудочка, уменьшается общее легочное сосудистое сопротивление, возрастает сердечный индекс более значительно при терапии левосименданом (30%), чем ВАБК и допамином.

Устойчивый к кардиотоническим и вазопрессорным препаратам кардиогенный шок, вызванный обширным поражением миокарда, требует экстренной терапии короткодействующими препаратами и ВАБК. Терапию левосименданом целесообразно начинать только при условиях стабилизации состояния больного. На фоне больших доз адреналина, дофамина, добутамина при низком АД, анурии левосимендан не применялся.

В большинстве случаев острое легочное сердце (acute cor pulmonale) – недостаточность и увеличение правого желудочка – развивается из-за повышения постнагрузки в результате эмболии легочной артерии или острого респираторного дис-

стресс-синдрома. В меньшинстве случаев причиной острой правожелудочковой недостаточности служат инфаркт правого желудочка и декомпенсированные случаи хронической легочной гипертензии, нарушения функции трикуспидального клапана, тяжелые формы левожелудочковой недостаточности.

Правожелудочковая сердечная недостаточность характеризуется синдромом малого выброса с повышением венозного давления в яремных венах, гепатомегалией и гипотензией. В клинических случаях может иметь место сочетание и право- и левожелудочковой недостаточности, когда невозможно определить ведущий синдром. Селективных инотропных средств для поддержания функции правого желудочка в настоящее время не существует, но терапия включает в себя инотропную поддержку с целью увеличения сердечного выброса и улучшения оксигенации тканей, а также введение вазодилататоров и инфузионную терапию. Применение левосимендана, по данным пилотных исследований A. Morelli et al., уменьшает легочное сосудистое сопротивление и улучшает индекс ударной работы правого желудочка при остром репараторном дисстресс-синдроме (ARDS) [7].

Левосимендан улучшает и систолическую и диастолическую функции миокарда, тогда как допамин и адреналин приводят к ухудшению диастолической функции правого желудочка, добутрекс может эффективно действовать на систолическую функцию правого желудочка в пределах доз от 5 до 10 мкг/кг/мин, доза выше не влияет на систолическую функцию. Увеличивать дозу кардиотоника нецелесообразно и даже вредно.

Приводим одно из клинических наблюдений.

Т. 34 лет находилась на стационарном лечении с 29.10.07 по 27.11.07 г., из них в отделении реанимации – 12 койко-дней. Пациентка поступила с диагнозом: рецидивирующая ТЭЛА, вторичная легочная гипертензия выраженной степени; недостаточность трикуспидального клапана; ХСН II, ФК 3–4; состояние после спленэктомии (1986). Жалобы на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. На ЭКГ – признаки гипертрофии правого желудочка, по ЭХО КГ дилатация правых отделов сердца и ствола легочной артерии 3,1 см в диастолу; ТЭЛА правой ветви; трикуспидальная регургитация 2-й

степени; признаки легочной гипертензии. ДЛА – 60 мм Hg. ФВ – 60%. На рентгенограммах органов грудной клетки – взбухание ствола легочной артерии, КТИ 0,55 – увеличен. На ангиопульмонограммах – высокая легочная гипертензия, признаки ТЭЛА справа на уровне средней долевой ветви, слева – нижней долевой ветви.

8.11.07 г. проведена тромбэндартерэктомия из долевых и сегментарных ветвей легочной артерии справа и слева в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста. Пациентка после операции экстубирована, в течение суток чувствовала себя удовлетворительно. Показатели гемодинамики и клинические анализы были в пределах обычных изменений после операций с ИК. Обращало на себя внимание повышенное количество тромбоцитов – до 600000 мкл. Проводилась стандартная гепаринопрофилактика. С учетом тромбоцитоза до 858 тыс./мкл и спленэктомии в анамнезе пациентке были подобраны дозы антиагрегантов: варфарина, аспирина и плавикса. Уровень МНО – 2,7–3,4; АЧТВ – 37–40 с, протромбин по Квику – 28,2%. На 3-и сутки после операции у пациентки стали нарастать одышка, акроцианоз, снизилось АД. На рентгенограмме грудной клетки обнаружено гомогенное затемнение верхних и средних отделов правого легкого, а также интерстициальный отек легких. Экстренно были выполнены ангиопульмонография с инвазивным измерением давлений в камерах сердца (ДЛА – 54/22 мм Hg) и селективная тромболитическая терапия (ТЛТ – 25 мг актилизе в течение часа). ДЛА после ТЛТ – 49/20 мм Hg, в сравнении с исходной картиной отмечалось положительная динамика – меньше «немых зон». Бассейны ветвей легочной артерии контрастировались значительно лучше, после ТЛТ усиление контрастирования в бассейне правой нижней ЛА.

На 5-е сутки после операции состояние пациентки стало прогрессивно ухудшаться: при выраженной дыхательной недостаточности и синусовой тахикардии на фоне гипотензии пациентка была переведена на ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха. ДЛА – 57 мм Hg, увеличение трикуспидальной регургитации до 2-й степени на ЭХОКГ. На рентгенограмме признаки инфаркта легкого S II, S III справа. Отек легких. Увеличение печени до +6–7 см из-под края реберной дуги. Применение классических вазодилататоров для разгрузки малого круга было невозможным из-за имеющейся гипотензии и ЧСС до 120–130 уд/мин. Применение добутамина с целью инотропной поддержки и увеличения АД также не представлялось возможным из-за тахикардии. Начата инфузия симдакса (левосимендан) без нагрузочной дозы 0,1 мг/кг/мин в течение 28 часов. Для респираторной терапии мы выбрали режим Pressure Control, РЕЕР – от 15 до 25 мм Hg, РІР (сверх РЕЕР) – 10–15 мм Hg, FiO₂ – 70%, проводили регулировку положительного давления на выдохе по показателям напряжения кислорода в артериальной крови. На ИВЛ пациентка находилась 5 дней. За время респираторной и инотропной терапии состояние больной улучшилось, и ее перевели на самостоятельное дыхание. На рентгенограмме органов грудной клетки визуализируется уменьшение зоны затемнения и инфильтративных

явлений. На контрольной ЭХОКГ – уменьшение давления в легочной артерии до 40 мм Нг, трикуспидальная регургитация 1-й степени.

27.11.07 г. пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Представленный случай ОСН, развившейся в раннем послеоперационном периоде, вызванной рецидивирующей ТЭЛА, инфарктом легкого, правожелудочковой недостаточностью и успешно леченной левосименданом и респираторной терапией, продемонстрировал эффективность реанимационных мероприятий. Своевременная и эффективная терапия позволила на фоне улучшения насосной функции сердца оказать положительное влияние на внутрилегочную гемодинамику, состояние легочных капилляров и респираторную функцию легких.

В заключение считаем необходимым отметить, что терапия левосименданом позволяет снизить дозы катехоламинов, благодаря улучшению сократительной способности миокарда, корригировать правожелудочковую недостаточность, сократить время искусственной вентиляции легких, улучшить функциональную способность легочного кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). – М., 2007.

2. Явелов И.С. // Серд. недостат. – 2005. – № 6 (1). – С. 33–45.

3. Явелов И.С. // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 71–72.

4. Яворовский А.Г., Флеров Е.В., Сандриков В.А., Бунатян А.А. // Клин. анестезиол. и интенсивн. тер. – 2006. – № 5. – С. 5–10.

5. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol.26. – P. 384–416.

6. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. // Lancet. – 2002. – Vol.360. – P. 196–202.

7. Morelli A et al. // Crit. Care Med. – 2006. – Vol.34. – P. 2287–2293.

8. Papp Z., Csapo K., Pollesello P., et al. // Cardiovasc Drugs Rev. – 2005. – Vol.23. – P. 87–114.

9. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.43. – P. 2177–2182.

10. Toller W.G., Stranz C. // Anesthesiology. – 2006. – Vol.104. – P. 556–569.

11. Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – Vol.33. – P. 249–259.

Поступила 11.02.08.

HOLDING INOTROPIC SUPPORT BY LEVOSIMENDAN DURING ACUTE CIRCULATORY FAILURE

A.Zh. Bayaliev, R.I. Akhundov, M.S. Nagaev

Summary

Results of haemodynamic evaluation in the therapy of acute cardiac failure with levosimendan, a non-glycosidic inotropic compound, are presented. 33 clinical cases were studied, including 8 cases with decompensated chronic heart failure and pulmonary edema, and 25 cases with a developing acute heart failure in the nearest postoperative period. 12 hours after levosimendan infusion neither the systolic, nor diastolic blood pressure changed significantly. Levosimendan did not affect the heart rate, but significantly increased the index of systolic right ventricle function and decreased general pulmonary vascular resistance.