

Применение левосимендана в сочетании с эндоваскулярной реперфузией у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью

Д.Г. Иоселиани, И.Ю. Костянов, А.В. Сидельников

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении острого инфаркта миокарда благодаря появлению реперфузионной терапии, до сих пор остается актуальной проблема лечения одного из грозных осложнений данного заболевания - острой сердечной недостаточности. Острая сердечная недостаточность является одним из основных прогностических факторов, влияющих на выживаемость и клиническое течение заболевания в ближайшем и отдаленном периодах. Прогноз у больных с сердечной недостаточностью, осложнившей течение острого инфаркта миокарда, остается неблагоприятным даже при интенсивном лечении с использованием диуретиков, вазодилататоров, ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов. По данным некоторых авторов, госпитальная летальность у таких пациентов может превышать 20%, а смертность в течение первого года составляет около 40%.

Все вышесказанное делает необходимым дальнейший поиск медикаментозных и немедикаментозных средств с целью дальнейшего снижения летальности и инвалидизации от этого тяжелого осложнения острого инфаркта миокарда. На сегодняшний день лишь реперфузия миокарда, выполненная в первые 6 часов от начала развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) с использованием тромболитических препаратов или интервенционных процедур, доказала свою эффективность в ограничении зоны повреждения и предупреждении развития острой сердечной недостаточности. Внутриаортальная баллонная контрпульсация также доказала свою эффективность в лечении острой сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии и кардиогенного шока, наибольшая эффективность применения данного метода получена в сочетании с реперфузионной терапией.

Острая левожелудочковая недостаточность может быть следствием большой площади инфарктного повреждения сердечной мышцы, артериальной гипертензии, выраженной митральной регургитации, дефекта межжелудочковой перегородки. Сердечная недостаточность при остром ин-

фаркте миокарда, в конечном итоге, обусловлена развитием либо систолической, либо систоло-диастолической дисфункции левого желудочка. Диастолическая дисфункция приводит к появлению гипертензии в малом круге кровообращения, что существенно нарушает процессы газообмена в легочной ткани. Диастолическая дисфункция левого желудочка, вызванная снижением сократительной способности миокарда, может приводить к значительному уменьшению фракции выброса. Эти патогенетические механизмы приводят к появлению соответствующей клинической картины: нарушение процессов микроциркуляции, появление цианоза, одышки, влажных хрипов над легочными полями, тахикардии, олигурии.

Изучение препаратов, обладающих положительным инотропным эффектом, таких, как добутамин, допамин и ингибиторы фосфодиэстеразы, не дало однозначного ответа относительно эффективности и безопасности их применения. Названные группы лекарственных средств повышают эффективность работы сердца за счет повышения содержания кальция в кардиомиоцитах, что наряду с положительным инотропным эффектом приводит к увеличению энергозатрат и может усугублять ишемию миокарда, а также повышает риск развития аритмий. Следовательно, вопросы, посвященные методам миокардиальной поддержки у пациентов с острым обширным повреждением миокарда и низкой фракцией выброса, а также проблема выбора препаратов инотропного и кардиопротективного действия остаются в сфере пристального внимания современной кардиологии и требуют дальнейшего изучения и развития.

В Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии г. Москвы под руководством профессора, д.м.н. Иоселиани Д.Г. с августа 2004 г. проводится исследовательская работа по изучению использования левосимендана (Симдакс®, Orion) для лечения больных, получивших эндоваскулярное лечение по поводу острого инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью.

Левосимендан является негликозидным кардиотоническим препаратом, первым представителем нового класса фармакологических средств - сенситизаторов кальция, который обладает двойным механизмом действия: повышает сократительную способность сердечной мышцы и оказывает вазодилатирующее действие. Симдакс® в от-

¹ 101000, Москва, Сверчков пер., 5
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии
Тел. 924 -96-36
Факс 924-67-33
e-mail: davidgi@mail.ru
Статья получена 10 октября 2005 г.
Принята в печать 25 октября 2005 г.

личие от других препаратов с положительным инотропным эффектом открывает АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки, что приводит к расширению вен и артерий, в том числе и коронарных. Увеличение сократительной способности миокарда происходит за счет усиления чувствительности сократительных белков к кальцию. Выраженность этого эффекта находится в прямой зависимости от вводимой дозы.

Важным фармакологическим свойством левосимендана является открытие АТФ-зависимых калиевых каналов, что улучшает капиллярный коронарный кровоток и приводит к ограничению зоны гибернированного миокарда и восстановлению сократимости оглушенного миокарда. Обширность зоны некроза напрямую зависит от сроков и степени реперфузии миокарда, поэтому важным условием эффективности терапии левосименданом может быть сочетание с ранним применением медикаментозных и немедикаментозных методов восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда.

Необходимо отметить, что левосимендан оказывает свое действие и при метаболическом ацидозе, вызванном ишемией (рН-6,7). Левосимендан не влияет на процесс расслабления миокарда в диастоле и восстанавливает насосную функцию сердца без заметного повышения потребности миокарда в кислороде и риска развития аритмий. Эффективность терапии Симдаксом® обусловлена результатом фармакологического действия не только самого левосимендана, но и его активного метаболита (OR - 1896), который также является активным сенситизатором кальция и благодаря более длительному периоду полувыведения его терапевтическое действие сохраняется на протяжении нескольких суток после инфузии препарата.

Цель исследования. Изучение клинической эффективности и оценка непосредственных (госпитальных) результатов применения левосимендана в сочетании с проведением экстренных эндоваскулярных процедур по восстановлению коронарного кровотока при лечении больных с острым инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования В настоящее время в изучаемых группах состоит 31 пациент. В зависимости от лекарственного препарата, используемого для лечения сердечной недостаточности, пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (n = 11) составили больные, которым проводилась 6-часовая инфузия левосимендана со средней скоростью введения 0,2 мкг/кг/мин. Во вторую (контрольную) группу (n = 20) вошли пациенты, которым в качестве инотропной поддержки внутривенно использовался допамин со скоростью введения 2-6 мкг/кг/мин.

Основными критериями включения пациентов в исследование стали:

а) наличие признаков острой левожелудочковой

недостаточности в первые часы острого инфаркта миокарда, подтвержденные клиническими и инструментальными (рентгенография, ЭхоКГ, вентрикулография) методами;

б) успешная процедура восстановления кровотока в инфаркт-ответственной артерии путем проведения баллонной ангиопластики или стентирования в сроки до 6 часов от начала заболевания;

Исключались пациенты с исходными нарушениями функции печени, почек, гипотонией (САД < 85 мм рт. ст.), постоянной формой фибрилляции предсердий.

Средний возраст больных в I группе составил $58,2 \pm 6,4$ года, во II группе - $59,8 \pm 7,3$ года. Большинство пациентов в обеих группах были мужчинами - 72,7% и 75% соответственно. Длительность ИБС составила у больных исследуемой группы $6,9 \pm 4,4$ мес, в контрольной группе - $7,1 \pm 4,8$ мес. Острый инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 27,3% пациентов из I группы и 20% пациентов из II группы. Время госпитализации в стационар от момента возникновения ангинозного приступа в I группе составило $5,1 \pm 2,4$ ч, во II группе - $5,4 \pm 2,3$ ч. Исходное систолическое артериальное давление у больных исследуемой группы составило $106 \pm 22,4$ мм рт. ст., у пациентов из контрольной группы - $103 \pm 24,1$ мм рт. ст. Исходное диастолическое давление у больных из I и II групп составило соответственно $54 \pm 18,4$ мм рт. ст. и $56 \pm 19,2$ мм рт. ст. Исходная частота сердечных сокращений в I группе равнялась $88,1 \pm 11,9$ уд/мин, во II группе - $89,7 \pm 13,4$ уд/мин. Чаще всего острая сердечная недостаточность развивалась при передней локализации инфаркта миокарда: у 72,7% и 75% пациентов в I и II группе соответственно. У большинства пациентов в I и II группах выявлялись факторы риска развития ИБС: артериальная гипертензия - у 81,8% и 85,0%, дислипидемия - у 63,6% и 65,0%, отягощенная по ИБС наследственность - у 36,4% и 45,0%, курение - у 63,6% и 70,0%, ожирение - у 45,5% и 45,0%, сахарный диабет - у 9,1% и 10,0% больных соответственно в каждой из групп. По всем вышеперечисленным параметрам больные из обеих групп между собой достоверно не различались ($p > 0,05$) (табл. 1).

Всем больным после госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии проводилось мониторное наблюдение за основными гемодинамическими и функциональными параметрами (ЭКГ, АД, SO₂), регистрация ЭКГ в 12 отведениях, оценка тяжести недостаточности кровообращения и лекарственная терапия (ингаляция увлажненного кислорода, инфузия нитропрепаратов, назначение диуретиков).

После предварительной коррекции недостаточности кровообращения пациент в экстренном порядке переводился в отделение рентгенохирургических методов лечения, где выполнялись левая вентрикулография и селективная коронароангиография. При проведении левой вентрикулографии определяли следующие показатели: размеры ка-

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых больных

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
Средний возраст, лет	58,2 ± 6,4	59,8 ± 7,3	НД
Мужской пол	8 (72,7%)	15 (75,0%)	
Длительность ИБС, мес	6,9 ± 4,4	7,1 ± 4,8	
Время госпитализации от момента возникновения ангинозного приступа, ч	5,1 ± 2,4	5,4 ± 2,3	
Артериальная гипертензия	9 (81,8%)	17 (85,0%)	
Дислипидемия	7 (63,6%)	13 (65,0%)	
Отягощенная наследственность	4 (36,4%)	9 (45,0%)	
Курение	7 (63,6%)	14 (70,0%)	
Ожирение	5 (45,5%)	9 (45,0%)	
Сахарный диабет	1 (9,1%)	2 (10,0%)	
ОИМ в анамнезе	3 (27,3%)	4 (20,0%)	

НД - различия недостоверны, (p>0,05).

Таблица 2. Исходные клинико-функциональные данные пациентов в изучаемых группах

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
Локализация ОИМ: передний задний циркулярный	8 (72,7%) 2 (18,2%) 1 (9,1%)	15 (75,0%) 3 (15,0%) 2 (10,0%)	НД
Исходное САД, мм рт.ст.	106 ± 22,4	103 ± 24,1	
Исходное ДАД, мм рт.ст.	54 ± 18,4	56 ± 19,2	
Исходная ЧСС, уд/мин	88,1 ± 11,9	89,7 ± 13,4	
Данные рентгенографии признаки венозного застоя интерстициальный отек	2 (18,2%) 9 (81,8%)	5 (25%) 15 (75%)	
ЧДД в мин	18,8 ± 6,6	17,6 ± 8,1	
Пульсоксиметрия, SO2	86,4 ± 11,5	84,9 ± 13,1	

НД - различия недостоверны, (p>0,05).

мер сердца в систолу и диастолу, фракцию выброса ЛЖ, наличие зон асинергии миокарда, наличие патологических потоков. При проведении селективной коронароангиографии выявляли наличие атеросклеротического стенозирования и острых окклюзий в коронарных артериях. Следует отметить, что в рентгеноперационной всем пациентам также проводилось мониторное наблюдение за ритмом, АД, выполнялась ингаляция кислорода, проводилась необходимая лекарственная терапия, велся учет объема использованного контрастного вещества. Эти мероприятия позволили выполнить успешные лечебные эндоваскулярные вмешательства по восстановлению кровотока в инфаркт-ответственной артерии (ТЛАП или стентирование) всем больным, имевшим исходные признаки недостаточности кровообращения.

После выполнения хирургических вмешательств больные переводились из рентгеноперационной для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии, где всем пациентам выполнялись мониторирование ЭКГ, показателей АД, ЧСС, ЧДД, пульсоксиметрия, контроль показателей газового состава крови, рентгенологическое исследование грудной клетки, контроль диуреза. На 2-3 сут. от развития

ОИМ проводилось ультразвуковое исследование сердца - ЭхоКГ, в процессе которого определяли размеры камер сердца в систолу и диастолу, среднюю толщину миокарда ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, наличие зон и степень асинергии миокарда, наличие патологических потоков.

Результаты исследования и их обсуждение.

По результатам левой вентрикулографии и коронароангиографии были получены следующие результаты: КДО составил 143,2 ± 26,9 мл и 145,4 ± 23,2 мл, КСО - 75,8 ± 28,3 мл и 72,4 ± 25,7 мл, фракция выброса левого желудочка - 38,5 ± 11,3% и 39,3 ± 10,6% в I и II группах соответственно. Острая окклюзия инфаркт-ответственной артерии была выявлена у всех больных в исследуемых группах. В большинстве случаев в обеих группах выявлялась острая окклюзия ПМЖВ - у 9 (81,8%) больных из I группы и у 17 (85,0%) больных из II группы. Острые окклюзии ПКА были выявлены у 2 (18,2%) и 2 (10,0%) пациентов каждой из групп соответственно, поражение ОВ во II группе выявлено у 1 (5,0%) пациента, в I группе не было выявлено ни одной острой окклюзии ОВ. Всем пациентам из обеих групп выполнялись интервенционные вмешательства на ИОА: процедуры ТЛАП проводились в 8 (72,7%) случаях в I группе и в 16 (80,0%) случаях в контрольной группе, стентирования - в 3 (27,3%) и 4 (20,0%) случаях в каждой из групп соответственно. По всем вышеперечисленным показателям у пациентов в исследуемых группах не было выявлено статистически достоверной разницы (p>0,05) (табл. 3).

В отделении реанимации и интенсивной терапии проводилась рандомизация пациентов после эндоваскулярных вмешательств при остром инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью, и начиналась инфузия кардиотонических препаратов (левосимендан или допамин), назначалась стандартная, принятая в Науч-

Таблица 3. Данные левой вентрикулографии, селективной коронароангиографии и выполненные эндоваскулярные вмешательства у больных в исследуемых группах.

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
КДО (мл)	143,2 ± 26,9	145,4 ± 23,2	НД
КСО, (мл)	75,8 ± 28,3	72,4 ± 25,7	
ФВ (%)	38,5 ± 11,3	39,3 ± 10,6	
ИОА: ПМЖ ВПК АОВ	9 (81,8%) 2 (18,2%) 0	17 (85,0%) 2 (10,0%) 1 (5,0%)	
Выполненные ЭВП: ТЛАП стентирование	8 (72,7%) 3 (27,3%)	16 (80,0%) 4 (20,0%)	

ИОА - инфаркт-ответственная артерия; ПМЖВ - передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ПКА - правая коронарная артерия; ОВ - огибающая ветвь левой коронарной артерии; ЭВП - эндоваскулярные процедуры; ТЛАП - транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО - конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ - фракция выброса левого желудочка; НД - Различия недостоверны (p>0,05).

но-практическом центре интервенционной кардиоангиологии терапия, включающая в себя дезагрегантные препараты: аспирин в дозе 125-325 мг/сут и в случае проведения стентирования - плавикс в дозе 75 мг/сут. Антиагрегантную терапию получали все больные в исследуемых группах ($p>0,05$). С целью профилактики спазма коронарных артерий в первые сутки после интервенционных процедур, а также для коррекции застойных явлений в малом круге кровообращения (уменьшения легочной гипертензии), при систолическом АД не менее 100 мм рт. ст. проводилась внутривенная инфузия нитропрепаратов, скорость введения которых регулировалась в зависимости от гемодинамических показателей. Нитропрепараты вводились 7 (63,6%) больным из группы левосимендана и 14 (70,0%) больным из контрольной группы. Для профилактики ремоделирования миокарда и коррекции явлений недостаточности кровообращения, а при повышенном артериальном давлении и с гипотензивной целью больным назначались ингибиторы АПФ (эналаприл 5-10 мг/сут или периндоприл 2-4 мг/сут), дозировка препарата подбирались исходя из показателей гемодинамики. Терапию ингибиторами АПФ в отделениях реанимации и интенсивной терапии получили 8 (72,7%) больных из первой группы и 13 (65,0%) больных из II группы. В качестве антиангинальной терапии для коррекции ЧСС и с целью профилактики процессов ремоделирования миокарда больным назначался дилатренд (карведилол) в дозе 3,125 мг/сут и более - необходимость назначения и суточная доза препарата определялись в зависимости от клинических проявлений острой левожелудочковой недостаточности, контрактильной способности левого желудочка (фракции выброса), гемодинамических показателей. β -Адреноблокаторы (дилатренд) назначались 7 (63,6%) и 15 (75,0%) больным из I и II групп соответственно. Всем больным с целью купирования проявлений острой левожелудочковой недостаточности назначались мочегонные препараты (лазикс), дозировка которых зависела от выраженности клинических признаков сердечной недостаточности и диуретической реакции. Также для коррекции гипоксемии всем больным проводилась ингаляция увлажненного кислорода при помощи масок или интраназальных канюль. По составу проводимой лекарственной терапии больные в исследуемых группах достоверно между собой не различались ($p<0,05$). Однако в группе больных, которым проводилась инфузия левосимендана, была достоверно меньше выражена потребность в назначении мочегонных препаратов: доза лазикса составила $44,5 \pm 19,6$ мг/сут, что было достоверно меньше, чем в контрольной группе больных, где данный показатель составил $89,6 \pm 24,3$ мг/сут ($p<0,01$) (табл. 4).

Снижение потребности в лекарственной терапии было отмечено в других схожих исследованиях эффективности терапии левосименданом

(SURVIVE, RUSSLAN). В данных исследованиях выявлено, что в отличие от пациентов, получавших лечение добутамином, пациенты, пролеченные левосименданом, достоверно реже нуждались в других препаратах для коррекции сердечной недостаточности. В нашем исследовании при назначении

Таблица 4. Проводимое в отделении реанимации и интенсивной терапии медикаментозное лечение больных в исследуемых группах

Препарат	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
Аспирин	11 (100%)	20 (100%)	НД
Плавикс	3 (27,3%)	4 (20,0%)	
Нитрополь	7 (63,6%)	14 (70,0%)	
Ингибиторы АПФ	8 (72,7%)	13 (65,0%)	
Дилатренд	7 (63,6%)	15 (75,0%)	
Лазикс	11 (100%)	20 (100%)	
Суточная доза лазикса, мг/сут	$44,5 \pm 19,6$	$89,6 \pm 24,3$	$P<0,01$

НД - различия недостоверны ($p>0,05$).

левосимендана и допамина не было зафиксировано ни одного побочного эффекта, потребовавшего отмены препарата, также отсутствовали аллергические реакции. Тахикардия достоверно чаще встречалась при назначении допамина (в 18 (90,0%) случаях), чем при назначении симдакса (7 (63,6%), при этом прирост частоты сердечных сокращений был достоверно меньше в исследуемой группе по сравнению с контрольной (9,1% и 17,6% соответственно, $p<0,05$). Это, по-видимому, связано с отсутствием у левосимендана β -адреномиметических свойств. Также при лечении левосименданом достоверно реже встречались тахикардии, чем при назначении допамина (в 1 (9,1%) и 9 (45,0%) случаях соответственно) ($p<0,05$). Фатальных нарушений ритма в исследуемых группах отмечено не было. Таким образом, частота серьезных нежелательных явлений была существенно ниже у пациентов в группе левосимендана, что коррелировало с результатами, полученными в другом многоцентровом европейском исследовании (LIDO).

В отличие от допамина левосимендан оказывал дозозависимое снижение САД и ДАД, что, по всей вероятности, было связано с вазодилатирующими свойствами препарата, приводящими к снижению пост- и преднагрузки миокарда. Артериальная гипотензия в I и II группах наблюдалась у 2 (18,2%) и 4 (20%) больных соответственно ($p=0,2$), у пациентов в I группе АД было нормализовано уменьшением скорости инфузии препарата и отмена левосимендана не потребовалась.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости были выявлены у 1 (9,1%) пациента в I группе и 1 (5,0%) во II ($p>0,05$), не было зарегистрировано ни одного случая нарушения атриовентрикулярной проводимости ($p>0,05$) (табл. 5).

Через 24 и 72 ч от развития острого инфаркта всем больным выполнялась ЭхоКГ. При проведе-

нии ультразвукового исследования сердца через сутки от развития заболевания были получены следующие результаты: КДР в I группе составил $52,6 \pm 2,3$ мм, во II группе - $54,4 \pm 2,7$ мм, КСР - $38,1 \pm 3,1$ мм и $38,8 \pm 3,2$ мм, КДО - $132,3 \pm 15,2$ мл и $134,4 \pm 16,5$ мл, КСО - $62,3 \pm 6,4$ мл и $64,8 \pm 6,5$ мл, фракция выброса левого желудочка - $41,6 \pm 5,1\%$ и $40,2 \pm 5,4\%$ в I и II группах соответственно.

Таблица 5. Побочные действия и гемодинамические эффекты кардиотонических препаратов, наблюдавшиеся у больных из исследуемых групп

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
Аллергические реакции	0	0	НД
Артериальная гипотензия	4 (36,4%)	4 (20%)	НД
Тахикардия	7 (63,6%)	18 (90,0%)	$p < 0,05$
Прирост ЧСС, %	9,1	17,6	$p < 0,05$
Тахикардии	1 (9,1%)	9 (45,0%)	$p < 0,05$
Δ САД, мм рт. ст.	Снижение на $5,1 \pm 4,3$	Повышение на $6,2 \pm 4,1$	$p < 0,05$
Δ ДАД, мм рт. ст.	Снижение	Повышение	НД
Нарушения АВ-проводимости	0	0	НД
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	1 (9,1%)	1 (5,0%)	НД

ДАД - диастолическое артериальное давление; САД - систолическое артериальное давление; НД - различия недостоверны, ($p > 0,05$).

По данным показателям пациенты из исследуемых групп были статистически однородны ($p > 0,05$) (табл. 6).

С целью оценки динамики сократительной способности миокарда всем больным через 72 часа от развития острого инфаркта миокарда проводилось контрольное ультразвуковое исследование сердца. В своих расчетах мы использовали показатель изменения фракции выброса левого желудочка (Δ ФВ), которая равнялась разнице между фракцией выброса при контрольном эхокардиографическом исследовании (ФВк) и исходной фракцией выброса (ФВисх):

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ, выполненной через 24 ч от развития ОИМ у больных в исследуемых группах

Показатель	I группа (n=11)	II группа (n=20)	Достоверность различий
КДР, мм	$52,6 \pm 2,3$	$54,4 \pm 2,7$	НД
КСР, мм	$38,1 \pm 3,1$	$38,8 \pm 3,2$	
КДО, мл	$132,3 \pm 15,2$	$134,4 \pm 16,5$	
КСО, мл	$62,3 \pm 6,4$	$64,8 \pm 6,5$	
ФВисх, %	$41,6 \pm 5,1$	$40,2 \pm 5,4$	

КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР - конечно-систолический размер левого желудочка, НД - различия недостоверны ($p > 0,05$).

Δ ФВ = ФВк - ФВисх.

Фракция выброса левого желудочка, определенная методом ЭхоКГ на 3 сут острого инфаркта миокарда (ФВк) в группе больных, пролеченных левосименданом, составила $46,8 \pm 5,4\%$, в контрольной группе - $42,9 \pm 5,6\%$. По данному показателю группы между собой статистически не различались. Од-

нако изменение фракции выброса (Δ ФВ) в I группе составило $5,2 \pm 1,4\%$, что было достоверно больше, чем изменение фракции выброса левого желудочка в контрольной группе, где данный показатель составил $2,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, на 3 сут заболевания фракция выброса левого желудочка в группе больных, получавших терапию симдаком, увеличилась на 11,7%, что было достоверно выше, чем у больных из контрольной группы, где прирост фракции выброса составил 6,8% ($p < 0,01$) (табл. 7).

В большинстве случаев в обеих группах наблюдалось клиническое улучшение состояния пациентов, заключавшееся в уменьшении одышки, слабости, отсутствии рецидивов ишемии. Прогрессирование сердечной недостаточности, подтвержденное клиническими, рентгенологическими и лабораторными данными, в контрольной группе наблюдалось у 3 (15%) пациентов. В группе больных, получивших терапию левосименданом, не было зафиксировано ни одного случая прогрессирования острой левожелудочковой недостаточности ($p > 0,05$).

Таблица 7. Результаты контрольной ЭхоКГ, выполненной через 72 ч от развития ОИМ у больных в исследуемых группах

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
ФВк, %	$46,8 \pm 5,4$	$42,9 \pm 5,6$	НД
Δ ФВ, %	$5,2 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,2$	$P < 0,01$
Рост фракции выброса, %	11,7	6,8	$P < 0,01$

НД - различия недостоверны ($p > 0,05$).

Нарушения внутрижелудочковой проводимости и тахикардии достоверно чаще наблюдались при применении допамина - в 10 (50%) случаев, чем при использовании симдакса (в 2 (18,2%) случаях), в контрольной группе по сравнению с исследуемой достоверно чаще наблюдались тахикардии (9 (45,0%) и 1 (9,1%) соответственно) ($p < 0,05$). При назначении левосимендана не было ни одного летального исхода в ранние сроки острого инфаркта миокарда (до 3 сут), смертность в контрольной группе больных составила 10% (2 больных) (смерть пациентов в обоих случаях наступала от нарастающей, толерантной к медикаментозной терапии, острой левожелудочковой недостаточности) ($p > 0,05$). В I группе, по сравнению с группой больных, которым назначался допамин, достоверно меньше был срок пребывания в стационаре ($13,2 \pm 2,2$ сут и $15,7 \pm 3,2$ сут, $p < 0,05$) (табл. 8).

По основным клиническим и гемодинамическим параметрам результаты данного исследования совпадают с результатами крупных российских и европейских исследований эффективности левосимендана (SURVIVE, RUSSLAN, CASINO, LIDO). Следует отметить, что средний уровень госпитальной летальности в данных группах пациентов в НПЦИК (летальность - 7%) оказался меньшим в сравнении с уровнем летальности в некоторых исследованиях (RUSSLAN, CASINO летальность - 12-

17%). Наиболее вероятно, что это было связано с обязательным проведением процедур реваскуляризации миокарда в ранние сроки ИМ у больных,

Таблица 8. Клиническое течение заболевания у больных в исследуемых группах

Показатель	I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	Достоверность различий
Летальность в ранний период ОИМ	0	2 (10,0%)	p>0,05
Прогрессирование сердечной недостаточности	0	3 (15%)	p>0,05
Тахикардии	1 (9,1%)	9 (45,0%)	p<0,05
Срок пребывания в стационаре, к/д	13,2 ± 2,2	15,7 ± 3,2	p<0,05

включенных в наше исследование.

Заключение. На примере двух статистически однородных групп больных была изучена клиническая эффективность и оценка непосредственных (госпитальных) результатов применения левосимендана в сочетании с проведением экстренных эндоваскулярных процедур по восстановлению коронарного кровотока при лечении больных с острым инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью.

В группе больных, получивших терапию левосименданом, за время госпитального наблюдения не было летальных исходов, рецидивов ОИМ или ишемических атак, так же как и нарастания признаков сердечной недостаточности, тогда как в группе, где использовался допамин, летальность составила 10%, прогрессирование сердечной недостаточности наблюдали в 15% случаев.

Проведенное исследование показало, что лечение левосименданом приводит к более выраженному улучшению гемодинамики, и достижению вазодилатирующего эффекта, и быстрому разрешению явлений недостаточности кровообращения, чем при лечении допамином. При лечении левосименданом достоверно реже наблюдались эпизоды тахикардии, а также использовались меньшие дозы диуретических препаратов.

В обеих группах было отмечено улучшение сократимости миокарда, что, по-видимому, связано с его ранней реваскуляризацией. Однако в группе пациентов, получавших левосимендан, увеличение фракции выброса левого желудочка было более выраженным.

При условии восстановления кровотока в инфаркт-ответственной артерии у больных ОИМ с острой левожелудочковой недостаточностью назначение левосимендана обеспечивало более благоприятное клиническое течение заболевания, что и определяло более короткий срок пребывания в стационаре.

Литература

1. Noble R. J. Myocardial infarction with hypotension. Chest, 1999, 99, 1012.

- Forrester J. S., Diamond G., Chatterjee, K. et al.: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. N. Engl. J. Med., 1996, 295, 1356.
- Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M. et al. Levosimendan, a novel - Ca²⁺ sensitizers, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. Eur. J. Pharmacol., 1997, 333, 249-59.
- Slager C.J., Hoogheudt T.E., Serruys P.W. et al. Quantitative assessment of regional left ventricular motion using endocardial landmarks. J. Am. Coll. Cardiol., 1986, 7, 317-26.
- Little W.C., Downes T.R., Applegate R.J. Invasive evaluation of left ventricular diastolic performance. Herz, 1990, 1S, 362-76.
- Schertel E.R. Assessment of left ventricular function. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1998, 46, Suppl, 248-54.
- Senzaki H., Chen C.H., Kass D.A. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for noninvasive application. Circulation, 1996, 94, 2497-506.
- Weiss J.L., Frederiksen J.W., Weisfeldt M.L. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. J. Clin. Invest., 1976, 58, 751-60.
- Raff G.L., Glantz S.A. Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Circ. Res., 1981, 48, 813-24.
- The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II trial. N. Engl. J. Med., 1989, 320, 618-27.
- Bodenheimer M.M., Ramanathan K., Banka V.S. et al. Effect of progressive pressure reduction with nitroprusside on acute myocardial infarction in humans: determination of optimal afterload. Ann. Intern. Med., 1981, 94, 435-9.
- Shah P.K., Abdulla A., Pichler M. et al. Effects of nitroprusside-induced reduction of elevated preload and afterload on global and regional ventricular function in acute myocardial infarction. Am. Heart J., 1983, 105, 531-42.
- Jamali I.N., Kersten J.R., Pagel P.S. et al. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. Anesth. Analg., 1997, 85, 23-9.
- Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation, 2000, 102, 2222-7.
- 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, 36, 1903-12.
- Colucci W.S. Observations on the intracoronary administration of milrinone and dobutamine to patients with congestive heart failure. Am. J. Cardiol., 1989, 63, 17-22A.
- Ukkonen H., Saraste M., Akkila J. Energetic effects of levosimendan in congestive heart failure as assessed with positron emission tomography (abstr). Circulation, 1996, 94, Suppl 1, 1556.
- Ukkonen H., Saraste M., Akkila J. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. Ther., 1997, 61, 596-607.

19. Butterworth J.F., Prielipp R.C., Royster R.L. et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1992, 6, 535-41.
20. Ludmer P.L., Wright R.F., Arnold M.O. et al. Separation of direct myocardial and vasodilator actions of milrinone administered by intracoronary infusion technique. *Circulation*, 1986, 73, 130-7.
21. Moran J.L., O'Fathartaigh M.S., Peisach A.R. et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit. Care Med.*, 1993, 21, 70-7.
22. Janssen P.M.L., Datz N., Zeitz O. et al. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J. Pharmacol.*, 2000, 404, 191-9.
23. Pagel P.S., McGough M.F., Hettrick D.A. et al. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1997, 29, 563-73.
24. Kurz T., Schafer U., Dendorfer A. et al. Effects of intracoronary low-dose enalaprilat as an adjunct to primary percutaneous transluminal coronary angiography in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, 1351-7.
25. Haikala H., Linden I.-B. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26, Suppl 1, 510-9.
26. Pollesello P., Ovaska M., Kaivola J. et al. Binding of a new Ca-sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C: a molecular modeling, fluorescence probe and proton nuclear magnetic resonance study. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 28584-90.
27. Edes I., Kiss E., Kitada Y. et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ. Res.*, 1995; 77: 107-13.
28. 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, 27, 1859-66.
29. Bolli R. Mechanism of myocardial 'stunning'. *Circulation*, 1990, 82, 723-38.
30. Bolli R., Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol. Rev.*, 1999, 79, 609-34.
31. Soei L.K., Sassen L.M., Fan D.S. et al. Myofibrillar Ca²⁺ sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation*, 1994, 90, 959-69.