

На правах рукописи

Абдугаппаров Батирхан Азизханович

**ЛЕВОСИМЕНДАН В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ
ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ
ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2015 г.

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

академик РАН

Бокерия Лео Антонович

доктор медицинских наук,

профессор

Лобачева Галина Васильевна

Официальные оппоненты:

Лепилин Михаил Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор Федерального Государственного бюджетного учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», руководитель лаборатории анестезиологии и защиты миокарда.

Никифоров Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», руководитель клинического отдела.

Ведущая организация: Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27 ноября 2015 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01 при Федеральном Государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева», 121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал №2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайте www.bakulev.ru.

Автореферат разослан _____

Ученый секретарь

Диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

Актуальность темы.

Совсем недавно больные, длительно страдающие тяжелой сердечной недостаточностью, считались практически неоперабельными из-за высокой летальности в раннем послеоперационном периоде, обусловленной развитием синдрома низкого сердечного выброса, кардиогенным шоком, тяжелой бивентрикулярной недостаточностью. Особую актуальность проблема приобрела с развитием техники сердечно-сосудистой хирургии. По мере совершенствования операционного процесса, разработки новых, более сложных операций на сердце, закономерно «утяжелился» контингент больных, кандидатов на операцию с искусственным кровообращением.

Развитие послеоперационной сердечной недостаточности после операций на открытом сердце, по данным различных авторов колеблется от 3,6 до 15,4%. Пятикратная разница объясняется тяжестью различных групп больных.

Анализ летальности, представленный Ассоциацией торакальных хирургов после кардиохирургических операций у больных разных возрастных групп показал, что наибольшие риски несут операции у больных с поражением митрального клапана в сочетании с ИБС и поражением аортального клапана. Так совокупные данные показали, что если при изолированном АКШ летальность с возрастом увеличивается с 1,1% до 7,2%, при изолированном протезировании митрального клапана от 3,4% до 16,2%, то при сочетании операций на аортальном и митральном клапанах от 2,2% до 20,0%.

На тот факт, что при поражении митрального клапана значительно повышается риск развития сердечной недостаточности,

указывают многие авторы. Появление новых групп препаратов, направленных на лечение сердечной недостаточности всегда вызывает повышенный интерес врачей, особенно врачей интенсивной терапии. Так в сентябре 2000 года в Швеции, впервые был одобрен для клинического применения новый препарат левосимендан, а в настоящее время он зарегистрирован более чем в 50 странах мира. В России левосимендан начали применять с 2004 г.

Левосимендан («Симдакс», ORIONFARMA, Финляндия) - представитель нового класса препаратов, кальциевых сенситизаторов, он обладает двойным механизмом действия. Механизм действия этого негликозидного инотропного средства заключается в повышении чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и тем самым повышается сократительная способность миокарда. Так же левосимендан способен открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки и это другой, не менее важный механизм его действия.

Важно отметить, что при рекомендованной дозировке препарата образуется один активный метаболит (OR-1896) со сходным с левосименданом гемодинамическим действием; этот эффект длится до 7-9 дней после 24 часовой инфузии левосимендана.

В экспериментах *in vitro* обнаружена способность левосимендана и OR-1896 высокоселективно блокировать фосфодиэстеразу III, что в результате не приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде.

Фармакокинетика левосимендана линейна: быстрое распределение и быстрая элиминация, $T_{1/2}$ - около 1 часа, клиренс у больных с СН – 2,6-3,8 мл/мин/кг. Устойчивая концентрация при внутривенной инфузии достигается за 4 ч или менее, и за 2 ч в случае применения предварительных насыщающих доз. Левосимендан метаболизируется практически полностью, незначительные остатки неизмененного вещества выводятся из организма преимущественно с мочой; основные метаболиты не активны и не оказывают действия на организм.

Побочные эффекты, развивающиеся при применении левосимендана (артериальная гипотензия, тахикардия), носят дозозависимый характер и объясняются гиповолемией и дефицитом калия.

Цель исследования.

Целью исследования является оценка эффективности применения сенситизатора кальция в комплексной терапии синдрома низкого сердечного выброса, обусловленного бивентрикулярной недостаточностью у больных, оперированных по поводу поражения митрального клапана.

Задачи исследования.

1. Определить показания к включению сенситизатора кальция в комплексную терапию СНСВ.
2. Оценить возможность повторного применения сенситизатора кальция в ближайшем послеоперационном периоде у больных после вмешательства на митральном клапане.
3. Провести сравнительный анализ 2 групп пациентов; получавших левосимендан в комплексной терапии СНСВ и пациентов с традиционной интенсивной терапией СНСВ.

4. Провести сравнительный анализ летальности у пациентов, получавших левосимендан в комплексной терапии СНСВ и пациентов с традиционной интенсивной терапией СНСВ.

Научная новизна исследования.

Впервые левосимендан был использован для лечения больных с СНСВ, обусловленного бивентрикулярной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств. В данном исследовании оценивались эффективность и безопасность применения этого негликозидного инотропного препарата с эффектом вазодилататора в комплексном лечении острой сердечной недостаточности после протезирования митрального клапана. Оценивали влияние левосимендана по данным эхокардиографии, на основные гемодинамические показатели, клинико-функциональное состояние больных, используемые дозы катехоламинов и длительность их применения, а также время ИВЛ, пребывание пациента в ОРИТ и летальность. В обследуемых группах была определена эффективность терапии в зависимости от используемых препаратов.

Практическая значимость.

Показан опыт применения левосимендана в комплексном лечении больных с СНСВ, обусловленного бивентрикулярной недостаточностью после протезирования митрального клапана. Проведен подробный анализ эффективности препарата с учетом эхокардиографических данных, гемодинамических, клинических и функциональных показателей. В результате анализа, полученных данных доказана эффективность кальциевого сенситизатора левосимендана в комплексной терапии лечения СНСВ в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических

вмешательств, так как препарат способствует улучшению систолической функции сердца. При этом отмечалось ранее снижение доз кардиотонических препаратов, сокращалось время проводимой ИВЛ и пребывания больного в ОРИТ, снизилась летальность. Подтверждено положительное действие Симдакса при повторном применении у больных со сниженной фракцией выброса в раннем послеоперационном периоде. Исходя из вышеизложенного, можно рекомендовать левосимендан для лечения больных с СНСВ после кардиохирургических вмешательств. В работе определены критерии, которыми следует руководствоваться при определении показаний к использованию левосимендана у больных с СНСВ после кардиохирургических вмешательств.

Положения, выносимые на защиту.

- Использование кальциевого сенситизатора левосимендана в комплексном лечении больных с СНСВ, обусловленного бивентрикулярной сердечной недостаточностью после кардиохирургических операции, благотворно влияет на систолическую функцию сердца и показатели гемодинамики, а также уменьшает дозы кардиотонической терапии, сокращает время ИВЛ и пребывания в ОРИТ, снижает летальность..

- Применение левосимендана в комплексе с традиционной терапией оказывает более мощное и более длительное инотропное действие.

- Вазодилатирующий эффект левосимендана более выражен по сравнению с его инотропным действием.

- Левосимендан как инотропный препарат с двойным механизмом действия на сегодняшний день является наиболее

безопасным и эффективным препаратом. Таким образом, левосимендан из всех негликозидных инотропных препаратов, для лечения СНСВ, можно рассматривать как препарат выбора.

•В исследовании доказано, что применение левосимендана позволит перейти от терапии отчаяния к оптимальной, эффективной и безопасной комплексной терапии СНСВ.

Реализация результатов работы.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» и могут быть использованы в других кардиохирургических центрах.

Предлагаемая работа является частью целевой исследовательской программы «Современные подходы к лечению критических состояний после кардиохирургических операций» (№ государственной регистрации 01200906162).

Публикации результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация работы.

Опубликована оригинальная статья в журнале «Клиническая физиология кровообращения» (2013, №2, стр. 20-26) под названием: «Применение левосимендана после открытых операций на сердце, осложнившихся синдромом низкого сердечного выброса».

Материалы и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях: Ученого Совета НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в 2008-2010 гг.; XIII-XIV ежегодных сессиях НЦ ССХ РАМН, Москва, 2008-2010 гг.; XIV-XVII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов, 2008-2010 гг. Регулярно результаты исследований докладывались и обсуждались на рабочих

конференциях отделения реанимации и интенсивной терапии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в 2008-2011 гг.

Объем и структура работы.

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В диссертации представлены 38 таблиц. Список литературы представлен 114 источниками (21 отечественных и 93 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы

За период с 2008 по 2011 г. в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева были выполнены 5962 операции в условиях искусственного кровообращения и фармако-холодовой кардиopleгии. В настоящее проспективное рандомизированное контролируемое исследование из них отобрали 80 пациентов с митральным пороком в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст составляет $55,7 \pm 6,4$ года, мужчин было 38 (47,5%), женщин - 42 (52,5%). Этим больным были выполнены следующие оперативные вмешательства: протезирование митрального клапана (ПМК) или многокомпонентная реконструкция митрального клапана в сочетании с пластикой трикуспидального клапана, радиочастотная модификация операции «Лабиринт» и другие операции, осложнившиеся в раннем послеоперационном периоде синдромом низкого сердечного выброса.

Критериями включения пациентов в исследование явились систолическая дисфункция левого желудочка с фракцией выброса левого желудочка ниже 35%, сердечный индекс ниже $2,4 \text{ л/}(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$, давление заклинивания в легочной артерии более 18

мм.рт.ст. и центральное венозное давление более 15 мм.рт.ст в послеоперационном периоде.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основная группа - 41 пациент, где дополнительно к традиционной терапии (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) подключили однократную и/или повторную 24-часовую инфузию левосимендана (группа левосимендана). Контрольную группу составили 39 пациентов, которым проводили только традиционную терапию.

Сопоставимость рассматриваемых групп была очевидна, поскольку у больных обеих групп до и после операции показатели ЭхоКГ, а также показатели центральной гемодинамики, дозы кардиотонических препаратов и почасовой диурез существенно не отличались (табл. 1).

Табл.1

Общая характеристика пациентов в исследуемых группах.

Параметры	Группа левосимендана (n=41)	Контрольная группа (n=39)	P
Средний возраст (лет)	55,3±6,2	56,5±7,4	0,873
Средний ФК СН по NYHA	3,1±0,2	3,2±0,3	0,782
ФВ ЛЖ до операции(%)	52,3±3,6	50,7±3,1	0,608
Время операции (мин)	355,0±61,3	376,5±58,1	0,434
Время ИК (мин)	140,1±32,6	136,1±37,2	0,699
Время пережатия аорты (мин)	77,6±15,3	76,1±178,2	0,785
ФВ ЛЖ после операции в ОРИТ(%)	29,8±2,3	31,0±2,7	0,736
КСО ЛЖ после операции в ОРИТ(мл)	101,9±6,3	101,5±5,9	0,968
КСР ЛЖ после операции(см)	4,04±0,28	4,02±0,32	0,963
СИ после операции в ОРИТ (л/(мин·м ²))	2,2±0,4	2,3±0,5	0,782
УИ после операции в ОРИТ (мл/м ²)	19,5±1,8	19,7±1,4	0,794
ЦВД после операции в ОРИТ(мм.рт.ст.)	15,3±0,7	15,9±0,6	0,829
ДЗЛА после операции в ОРИТ(мм.рт.ст.)	18,2±1,3	19,1±1,2	0,866
ДЛА после операции в ОРИТ(мм.рт.ст.)	29,3±1,1	28,3±1,2	0,627
Диурез после операции в ОРИТ (мл/ч)	32,3±6,3	29,6±5,4	0,702

Кроме кардиотонической терапии, всем пациентам в 1-е сутки после операции проводилась внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК).

Методы исследования

Инвазивный мониторинг центральной гемодинамики проводили при помощи катетера Свана-Ганса. Каждые 3 часа с момента поступления, а также при необходимости, на протяжении 6 суток измеряли: центральное венозное давление (ЦВД), давление заклинивание в легочной артерии (ДЗЛА), давление в легочной артерии (ДЛА), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ), индекс ударной работы правого желудочка (ИУРПЖ), индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС), индекс сопротивления легочных сосудов (ИСЛС). Получаемые показатели отображались на многоканальном мониторе «Intelli Vue MP 40» (Philips, Германия), «HP Model 54S» (США). Кроме того регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) с одномоментным отображением на экране одного стандартного отведения ЭКГ и артериальное давление (АД), измеряемое прямым методом.

В случаях, когда установка катетера Свана-Ганса была невозможной по какой-либо причине (противопоказания, технические затруднения), эффективность проводимой терапии оценивалась по остальным показателям мониторинга, включая темп диуреза.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппаратах «HDI-5000 SonoCT» (Philips, США), «Sonos-2500»

(Hewlet Packard, США). Исследования выполнялись исходно (до операции), во время операции и после операции (4 раза в сутки, а также во время инфузии левосимендана и при ухудшении состояния больного). При необходимости проводилась чреспищеводная ЭхоКГ на аппарате «ACUSON CV 70» (Siemens, США).

В нашем исследовании введение левосимендана осуществлялось в течение первых 2 часов после поступления в ОРИТ в дозе 0,1мкг/кг/мин. При снижении систолического артериального давления ниже 100 мм.рт.ст. дозу препарата уменьшали до 0,05 мкг/кг/мин. При отсутствии положительной динамики показателей гемодинамики и ФВ ЛЖ дозу препарата увеличивали до 0,2 мкг/кг/мин. Общее время инфузии колебалось от 18 до 29 часов. Каждому пациенту было введено 12,5 мг левосимендана.

Все данные, полученные в ходе исследований, были сгруппированы и обработаны на компьютере с использованием программы Microsoft Excel и пакета статистических программ «Statistica-7». Рассчитывали средние арифметические величины (M), ошибки средних (m). При нормальном распределении для оценки достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента, в противном случае применяли непараметрические методы Манна-Уитни и Вилкоксона. Для проверки гипотезы о независимости переменной строки и переменной столбца в таблицах сопряженности (2×2), (3×2) использовали χ^2 критерий, а также точный критерий Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В этой части работы проводится сравнение эффективности применения левосимендана в комплексной терапии лечения низкого сердечного выброса, обусловленного бивентрикулярной сердечной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств с терапией без применения левосимендана.

Следует учесть, что инфузию левосимендана налаживали в течение первых 2 ч после поступления в ОРИТ и соответственно начало инфузии данного препарата совпадало со временем начала наблюдения.

Проводимая терапия в обеих группах оказывала положительное действие на гемодинамику по данным ЭхоКГ: на размеры (КДР, КСР), объемные показатели (КДО, КСО) и ФВ ЛЖ. Однако в обеих группах только изменение значений ФВ ЛЖ и КСР, КСО оказалось достоверным в период наблюдения.

У пациентов 1-й группы уже через 6 ч после начала инфузии левосимендана ФВ ЛЖ достоверно повышалась от послеоперационной величины с $29,8 \pm 2,3$ до $34,1 \pm 1,6\%$. Во 2-й (контрольной) группе достоверное повышение ФВ ЛЖ наблюдалось на 2-е сутки пребывания в ОРИТ (с $31,0 \pm 2,7$ до $35,3 \pm 1,2\%$). В последующем, прирост ФВ ЛЖ происходил постепенно, однако во 2-й группе медленнее, чем в 1-й. Значения КСО и КСР в 1-й группе достоверно уменьшились в послеоперационном периоде уже во время инфузии левосимендана ($92,6 \pm 5,4$ мл против $101,9 \pm 6,3$ мл и $3,71 \pm 0,17$ см против $4,04 \pm 0,28$ см соответственно). Во 2-й группе эти показатели достоверно уменьшились только на 2-е и 3-и сутки ($93,0 \pm 4,9$ мл против $101,5 \pm 5,9$ мл и $3,42 \pm 0,23$ см против $4,02 \pm 0,32$ см соответственно).

При сравнении межгрупповых различий через 6 ч после поступления в ОРИТ в 1-й группе ФВ ЛЖ и КСО достоверно отличались ($34,1 \pm 1,6\%$ против $30,2 \pm 1,8\%$ и $92,6 \pm 5,4$ мл против $101,3 \pm 5,2$ мл соответственно) и эти различия сохранялись в течение всего периода наблюдения (табл. 2). На 6-е сутки в раннем послеоперационном периоде в 1-й группе повышение значений ФВ ЛЖ достигло $44,8 \pm 1,5\%$, а во 2-й контрольной группе – $40,1 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$).

Табл. 2

Динамика изменений показателей ЭхоКГ в исследуемых группах в послеоперационном периоде

Время прибытия в ОРИТ	Группа	КДР, см	КСР, см	КДО, мл	КСО, мл	ФВ ЛЖ, %
30 мин	1-я	$5,61 \pm 0,46$	$4,04 \pm 0,28$	$145,2 \pm 8,8$	$101,9 \pm 6,3$	$29,8 \pm 2,3$
	2-я	$5,70 \pm 0,42$	$4,02 \pm 0,32$	$147,1 \pm 7,9$	$101,5 \pm 5,9$	$31,0 \pm 2,7$
6 ч	1-я	$5,25 \pm 0,35$	$3,85 \pm 0,31$	$140,4 \pm 7,1$	$92,6 \pm 5,4^*$	$34,1 \pm 1,6^*$
	2-я	$5,67 \pm 0,43$	$3,98 \pm 0,36$	$144,8 \pm 7,3$	$101,3 \pm 5,2$	$30,2 \pm 1,8$
12 ч	1-я	$5,31 \pm 0,41$	$3,71 \pm 0,17$	$141,2 \pm 6,5$	$91,8 \pm 3,7^*$	$35,1 \pm 0,9^*$
	2-я	$5,62 \pm 0,43$	$3,98 \pm 0,37$	$145,4 \pm 7,5$	$99,9 \pm 5,3$	$31,3 \pm 1,5$
24 ч	1-я	$5,22 \pm 0,38$	$3,31 \pm 0,18^*$	$132,6 \pm 6,1$	$83,5 \pm 3,6^{**}$	$37,0 \pm 1,3^{**}$
	2-я	$5,32 \pm 0,38$	$3,85 \pm 0,36$	$140,3 \pm 5,9$	$94,7 \pm 4,8$	$32,5 \pm 1,6$
2 сут	1-я	$5,33 \pm 0,41$	$3,20 \pm 0,17^*$	$135,7 \pm 8,3$	$77,3 \pm 3,2^{**}$	$43,1 \pm 2,2^{**}$
	2-я	$5,42 \pm 0,45$	$3,73 \pm 0,33$	$143,8 \pm 6,5$	$93,0 \pm 4,9$	$35,3 \pm 1,2$
3 сут	1-я	$5,38 \pm 0,36$	$3,13 \pm 0,15$	$129,3 \pm 8,2$	$74,3 \pm 4,1^{**}$	$42,5 \pm 1,6^*$
	2-я	$5,30 \pm 0,37$	$3,42 \pm 0,23$	$135,2 \pm 5,3$	$84,6 \pm 4,3$	$38,4 \pm 2,1$
4 сут	1-я	$5,45 \pm 0,43$	$3,09 \pm 0,20^*$	$134,2 \pm 7,7$	$72,7 \pm 4,3^{**}$	$45,8 \pm 2,1^{**}$
	2-я	$5,32 \pm 0,43$	$3,51 \pm 0,25$	$137,4 \pm 6,7$	$86,0 \pm 4,6$	$36,7 \pm 1,2$
5 сут	1-я	$5,42 \pm 0,38$	$3,18 \pm 0,17$	$133,0 \pm 8,2$	$74,6 \pm 3,8^{**}$	$43,9 \pm 2,5^*$

	2-я	5,25±0,41	3,34±0,22	131,3±7,1	81,5±5,0	37,9±1,9
6 сут	1-я	5,38±0,41	3,12±0,16	129,5±7,3	71,5±3,1*	44,8±1,5*
	2-я	5,33±0,39	3,31±0,24	132,8±7,7	79,5±4,2	40,1±2,1

Достоверность различий между 1-й и 2-й группой: *— $p<0,05$; **— $p<0,01$.

Такие показатели гемодинамики, как АД_{ср} и ЧСС, в обеих группах во время наблюдения существенно не изменялись. При сопоставлении межгрупповых данных максимальные различия ($p<0,05$) показателя ЧСС отмечены на этапе 12 ч в ОРИТ (123,1±5,4 против 107,3±5,3 в минуту).

Через 6 ч после начала инфузии левосимендана в 1-й группе достоверно повышались СИ (с 2,2±0,4 до 2,5±0,5 л/(мин·м²)), УИ (с 19,5±1,8 до 23,3±1,7 мл/м²), ИУРЛЖ (с 20,5±1,2 до 22,4±0,8 г·м/м²), ИУРПЖ (с 3,1±0,6 до 4,5±0,4 г·м/м²) по сравнению с первоначальными показателями после операции. В отличие от 1-й группы во 2-й группе достоверное повышение показателей УИ (с 19,7±1,4 до 26,5±1,1 мл/м²), ИУРЛЖ (с 21,4±1,8 до 23,2±1,5 г·м/м²), ИУРПЖ (с 3,3±0,9 до 4,5±0,6 г·м/м²) происходило на вторые сутки после поступления в ОРИТ. Из табл. 3 видно, что через 12 ч в 1-й группе, где использовался левосимендан, отмечались достоверно лучшие, чем во 2-й группе, значения СИ и УИ (2,8±0,6 л/(мин·м²) против 2,4±0,5 л/(мин·м²) и 23,1±1,6 мл/м² против 20,6±1,1 мл/м² соответственно, $p=0,039$). Через 48 ч те же различия отмечены для ИУРЛЖ (25,9±1,2 г·м/м² против 23,2±1,5 г·м/м²) и ИУРПЖ (6,0±0,4 г·м/м² против 4,5±0,6 г·м/м²). Достоверность этих различий сохранилась до конца 6-х суток.

Применение левосимендана у больных обуславливает быстрое развитие вазодилатирующего эффекта, о чем свидетельствует достоверное снижение через 6 ч инфузии в ОРИТ таких параметров, как ЦВД (11,9±0,6 мм.рт.ст. против 15,3±0,7 мм.рт.ст.), ДЗЛА

(14,1±1,2 мм.рт.ст. против 18,2±1,3 мм.рт.ст.), ДЛА (24,5±0,8 мм.рт.ст. против 29,3±1,1 мм.рт.ст.), ИОПСС (1703±140,9 дин·с/(см⁵·м²) против 2352±136,2 дин·с/(см⁵·м²)), ИСЛС (214,5±44,9 дин·с/(см⁵·м²) против 336,2±68,9 дин·с/(см⁵·м²)). Во 2-й контрольной группе существенное снижение ($p<0,05$) параметров ЦВД (12,1±0,8 мм.рт.ст. против 15,5±0,6 мм.рт.ст.), ДЗЛА (13,9±1,2 мм.рт.ст. против 18,5±1,2 мм.рт.ст.), ДЛА (23,2±1,2 мм.рт.ст. против 28,3±1,2 мм.рт.ст.), ИОПСС (1762±115,9 дин·с/(см⁵·м²) против 2301±143,6 дин·с/(см⁵·м²)), ИСЛС (214,7±36,2 дин·с/(см⁵·м²) против 343,6±71,6 дин·с/(см⁵·м²)) отмечалось лишь на 2-е сутки в ОРИТ.

Благодаря образованию активного метоболита OR-1896, положительные эффекты левосимендана сохранялись и после инфузии в течение первых 4 суток, что сопровождалось заметными изменениями гемодинамики в период наблюдения.

Табл. 3

Динамика изменений показателей системной и центральной гемодинамики в сравниваемых группах в послеоперационном периоде.

Параметр	Группа	После поступления в ОРИТ								
		30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут
АД _{ср} , мм.рт.ст.	1-я	76,2±6,4	68,7±5,6	65,6±5,4	77,3±4,3	80,6±5,2	81,3±5,2	84,1±6,1	88,4±5,3	92,3±6,1
	2-я	74,8±7,2	77,1±6,8	75,6±8,1	73,5±6,4	77,3±5,7	80,2±6,1	85,1±6,4	90,3±7,6	91,6±8,4
ЧСС в минуту	1-я	115,2±4,7	108,4±6,7	123,1±5,4*	102,8±9,6	96,5±7,5	92,8±7,9	95,5±9,7	91,9±8,6	93,6±10,4
	2-я	118,2±3,6	113,6±4,3	107,3±5,3	104,6±5,1	95,3±8,9	93,7±7,6	96,4±10,2	92,6±8,9	95,4±9,6
ЦВД, мм.рт.ст.	1-я	15,3±0,7	11,9±0,6*	11,7±0,7*	11,7±0,6*	10,1±0,6*	10,3±0,5*	10,6±0,7	10,9±0,8	10,2±0,7
	2-я	15,9±0,6	14,9±0,8	14,2±0,9	13,9±0,9	12,1±0,8	11,1±0,7	11,5±0,8	11,8±0,9	11,3±0,8
ДЗЛА, мм.рт.ст.	1-я	18,2±1,3	14,1±1,2**	12,8±0,8**	11,9±1,3**	12,1±0,9*	11,8±0,7*	12,2±0,9	11,1±1,2	12,0±0,9
	2-я	19,1±1,2	17,5±0,9	16,8±1,0	16,1±1,3	13,9±1,2	13,5±1,3	13,2±1,1	12,4±1,3	13,1±0,8
ДЛА _{ср} , мм.рт.ст.	1-я	29,3±1,1	24,5±0,8*	23,2±0,7*	22,6±0,6*	20,3±0,9*	21,2±0,7*	20,4±0,8	20,3±0,6	18,6±0,9
	2-я	28,3±1,2	27,9±0,9	27,2±1,1	26,8±0,9	23,2±1,2	24,4±0,9	23,3±0,9	22,8±0,8	21,2±0,8
СИ, л/(мин·м ²)	1-я	2,2±0,4	2,5±0,5	2,8±0,6*	2,7±0,7*	2,8±0,4*	2,9±0,6	2,8±0,5*	2,7±0,7*	2,8±0,4
	2-я	2,3±0,5	2,3±0,6	2,4±0,5	2,4±0,8	2,5±0,7	2,6±0,4	2,5±0,7	2,5±0,6	2,4±0,5
УИ, мл/м ²	1-я	19,5±1,8	23,3±1,7	23,1±1,6*	24,5±0,9*	29,5±0,8*	31,3±0,7*	29,5±1,2**	29,8±0,9*	30,2±1,3*
	2-я	19,7±1,4	19,7±1,5	20,6±1,1	23,2±0,6	26,5±1,1	28,0±0,9	25,9±1,1	27,2±0,7	25,4±0,9
ИУРЛЖ, г·м/м ²	1-я	20,5±1,2	22,4±0,8	22,8±0,7	22,6±0,9	25,9±1,2*	25,1±1,3*	27,8±1,2**	26,8±1,3*	26,1±1,1*
	2-я	21,4±1,8	22,2±2,0	21,2±2,2	21,6±1,9	23,2±1,5	23,5±1,4	23,4±1,4	23,0±1,2	24,6±1,3
ИУРПЖ, г·м/м ²	1-я	3,1±0,6	4,5±0,4	4,7±0,6	4,6±0,5	6,0±0,4*	5,3±0,6*	6,3±0,7**	5,9±0,5**	5,8±0,6*
	2-я	3,3±0,9	3,9±1,2	3,5±1,1	3,7±0,8	4,5±0,6	4,8±0,7	4,7±0,6	4,6±0,5	5,1±0,6
ИОПСС, дин·с/(см ⁵ ·м ²)	1-я	2352± 136,2	1703± 140,9*	1594± 186,3**	1715± 161,4*	1682± 150,7	1592± 132,8*	1512± 119,6	1499± 124,3	1463± 117,1
	2-я	2301± 143,6	2231± 150,1	2088± 144,8	2114± 132,2	1762± 115,9	1825± 107,6	1633± 129,3	1615± 156,1	1588± 112,0
ИСЛС, дин·с/(см ⁵ ·м ²)	1-я	336,2± 68,9	214,5± 44,9*	195,7± 30,2**	190,3± 42,1**	143,6± 34,8**	129,2± 37,5**	137,4± 26,1	112,3± 19,6*	120,8± 18,9*
	2-я	343,6± 71,6	352,4± 62,6	321,5± 54,3	297,1± 50,7	214,7± 36,2	204,5± 40,1	168,5± 30,4	199,4± 27,8	172,4± 23,5

Достоверность различий между 1-й и 2-й группой: *— $p<0,05$; **— $p<0,01$.

Темп диуреза в 1-й группе уже через 12 ч достоверно превышал этот показатель во 2-й группе, достигнув к 6-м суткам $124,3 \pm 9,2$ мл/ч против $105,4 \pm 8,5$ мл/ч в контрольный ($p=0,041$).

При оценке изменения доз кардиотонических препаратов в исследуемых группах были выявлены следующие результаты. В 1-й группе смогли достоверно снизить дозу допамина с $9,2 \pm 0,9$ до $7,2 \pm 0,5$ мкг/кг/мин, добутамина с $7,6 \pm 0,9$ до $5,6 \pm 0,4$ мкг/кг/мин, адреналина с $125,6 \pm 12,4$ до $93,4 \pm 6,1$ нг/кг/мин, норадреналина с $95,2 \pm 6,9$ до $71,6 \pm 5,4$ нг/кг/мин через 6 ч инфузии левосимендана. В контрольной группе (без применения левосимендана) снижение доз препаратов можно было добиться только на 2 сутки после операции. Дозу адреналина удалось снизить с $129,2 \pm 11,3$ до $96,3 \pm 7,1$ нг/кг/мин, допамина – с $9,4 \pm 1,2$ до $7,3 \pm 0,6$ мкг/кг/мин, добутамина – с $7,8 \pm 1,0$ до $6,1 \pm 0,6$ мкг/кг/мин, норадреналина – с $92,3 \pm 8,4$ до $71,7 \pm 6,2$ нг/кг/мин ($p < 0,05$).

В связи с улучшением сердечной деятельности через 6 ч после операции в 1-й группе на фоне использования левосимендана были достоверно меньшими по сравнению с контрольной группой дозы адреналина ($93,4 \pm 6,1$ нг/кг/мин против $127,4 \pm 11,5$ нг/кг/мин), добутамина ($5,6 \pm 0,4$ мкг/кг/мин против $8,3 \pm 1,2$ мкг/кг/мин), допамина ($7,2 \pm 0,5$ мкг/кг/мин против $9,1 \pm 1,2$ мкг/кг/мин) и норадреналина ($71,6 \pm 5,4$ нг/кг/мин против $98,5 \pm 9,3$ нг/кг/мин). При этом в 1-й группе наблюдалось более быстрое и снижение доз катехоламинов статистически значимые различия между группами сохранялись до конца наблюдения (табл. 4).

Табл. 4

Динамика изменений доз кардиотонических препаратов в исследуемых группах после операции

Препарат	Группа	После поступления в ОРИТ								
		30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут
Адреналин, нг/кг/мин	1-я	125,6± 12,4	93,4± 6,1*	88,1± 8,2**	82,5± 6,3**	71,6± 5,7**	57,1± 6,4**	38,2± 8,1**	24,3± 5,3**	15,6± 4,1**
	2-я	129,2± 11,3	127,4± 11,5	135,1± 12,4	115,4± 11,6	96,3± 7,1	82,5± 10,2	73,4± 9,1	54,3± 7,4	39,6± 6,5
Допамин, мкг/кг/мин	1-я	9,2± 0,9	7,2± 0,5*	7,3± 0,4*	5,6± 0,6*	5,7± 0,3*	5,1± 0,4*	4,2± 0,5*	3,5± 0,2**	2,8± 0,3**
	2-я	9,4± 1,2	9,1± 1,2	8,5± 0,8	8,8± 0,7	7,3± 0,6	7,3± 0,8	6,5± 0,9	6,7± 0,6	5,2± 0,5
Добутамин, мкг/кг/мин	1-я	7,6± 0,9	5,6± 0,4*	5,4± 0,6**	4,7± 0,6**	4,2± 0,5**	3,7± 0,3**	3,6± 0,3**	2,9± 0,4**	2,1± 0,3*
	2-я	7,8± 1,0	8,3± 1,2	8,9± 1,3	7,7± 0,9	6,1± 0,6	5,4± 0,7	5,7± 0,5	4,2± 0,6	3,7± 0,7
Норадреналин, нг/кг/мин	1-я	95,2± 6,9	71,6± 5,4**	72,5± 5,3**	63,8± 6,1**	65,7± 5,6**	36,3± 4,2**	17,1± 3,1**	00**	00
	2-я	92,3± 8,4	98,5± 9,3	101,4± 11,2	95,6± 8,2	71,7± 6,2	62,3± 6,4	38,7± 5,1	18,4± 2,5	00

Достоверность различий между 1-й и 2-й группой: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$.

Весьма интересными явились результаты исследования динамики лактата крови. Показатель лактата крови, многими авторами трактуется как признаки тканевой гипоксии. Очевидно, что развитие ишемии органов и систем, значительно повышает риск развития осложнений. Суммарный анализ динамики лактата показал, что на фоне введения левосимендана происходит более быстрое его снижение в крови. При исходном содержании лактата $4,5 \pm 1,4$, через 22 часа содержание уменьшилось до $2,5 \pm 1,0$. После окончания инфузии симдакса содержание лактата продолжало снижаться с $1,8 \pm 0,4$, через 3 часа, до $1,4 \pm 0,8$, через 24 часа. Таким образом, после окончания введения левосимендана, перфузия тканей продолжала улучшаться.

Провели также сравнительный анализ больных обеих групп по срокам пребывания в ОРИТ, длительности нахождения на ИВЛ,

применению экстракорпоральных методов детоксикации и по летальности.

Табл. 5

Длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и послеоперационные осложнения в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=39)	P
Длительность ИВЛ, сут	4,8±0,6	5,9±0,3	0,467
≤4, n (%)	12 (29,3%)	8 (20,5%)	0,365
4-6, n (%)	24 (58,5%)	22 (56,4%)	0,848
> 6, n (%)	5 (12,2%)	9 (23,1%)	0,202
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	5,1±0,7	6,1±0,4	0,479
≤ 4, n (%)	12 (29,3%)	8 (20,5%)	0,365
4-6, n (%)	22 (53,7%)	20 (51,3%)	0,832
> 6, n (%)	7 (17,0%)	11 (28,2%)	0,235
Послеоперационные осложнения			
Смертность, n (%)	3 (7,3%)	7 (18,0%)	0,072
Экстракорпоральная детоксикация (гемодиализ), n (%)	3 (7,3%)	8 (20,5%)	0,039
Повторное применение левосимендана, n (%)	4	-	

Как следует из табл. 5, пациентов, находящихся на ИВЛ менее 4 сут, от 4 до 6 сут, в 1-й группе было больше по сравнению со 2-й группой, но без статистически значимых различий. Время нахождения на ИВЛ в среднем в 1-й группе составило 4,8±0,6 сут, во 2-й группе 5,9±0,3 сут ($p=0,467$).

Примерно такие же результаты получены при анализе длительности пребывания больных в ОРИТ. Время пребывания в ОРИТ в среднем составило в группе левосимендана 5,1±0,7 сут, а в контрольной группе 6,1±0,4 сут ($p=0,479$).

Летальных исходов оказалось больше во 2-й группе, чем в 1-й группе, (18,0% и 7,3% соответственно). однако в связи с малочисленностью выборки выявлена только тенденция к уменьшению числа летальных исходов ($p=0,072$).

Следует отметить, что потребность в почечно-заместительной терапии была достоверно меньше в группе левосимендана ($n=3$ (7,3%) против $n=8$ (20,5%), $p=0,039$) (табл. 5).

Длительность применения ВАБК в среднем в группе левосимендана составила $3,5\pm0,2$ сут, а в контрольной группе – $5,0\pm0,3$ сут ($p=0,043$).

В 4 (9,7%) случаях из 41 пациента потребовалось повторное введение препарата из-за критического снижения ФВ ЛЖ (менее 18-20%) в послеоперационном периоде. Интервал между введениями препарата в среднем составил $3,2\pm0,5$ сут. Из этих 4 случаев в 1 на 5-е сутки наступил летальный исход.

Как видно, по результатам проведенных нами исследований, применение левосимендана у больных с послеоперационной бивентрикулярной недостаточностью после кардиохирургических вмешательств, приводил к более раннему улучшению основных параметров сократимости миокарда ЛЖ, показателей центральной и системной гемодинамики, снижению доз кардиотонических препаратов. А также, уменьшало количество летальных исходов, сокращало (статистически недостоверно) время нахождения пациентов на ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

ВЫВОДЫ

1. Применение левосимендана целесообразно в комплексном лечении больных с низким сердечным выбросом, обусловленным бивентрикулярной недостаточностью в раннем послеоперационном

периоде. Лечение необходимо начинать как можно раньше, при первых признаках СНСВ по окончании основного этапа в операционной. Левосимендан хорошо сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении СН.

2. При необходимости возможно повторное применение левосимендана в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных с СН, что оказывает положительный гемодинамический эффект: значительно возрастает СИ, УИ, ФВ ЛЖ, снижается ДЛА, ЦВД, ДЗЛА и ИОПСС, возрастает почасовой диурез.

3. При применении левосимендана в послеоперационном периоде потребность в применении ВАБК уменьшилась в 1,4 раза, КА и их дозировка снизилась в 1,7 раза, летальность снизилась в 2,3 раза. Продолжительность пребывания больных в ОРИТ сократилась в 1,2 раза, чем в контрольной группе.

4. Применение левосимендана в послеоперационном периоде позволяет уменьшить время нахождения на ИВЛ, время пребывания в ОРИТ, способствует снижению частоты применения методов вспомогательного кровообращения и госпитальной летальности. Летальность в контрольной группе составляет 18,0%, а в группе левосимендана 7,3% ($p=0,072$).

5. Применение левосимендана для улучшения сердечной деятельности способствует снижению доз кардиотоников уже через 6 часов после начала его применения. Доказано что повторное применение левосимендана при более низком ФВ ЛЖ привело к благоприятному эффекту.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием для применения левосимендана следует считать следующие критерии: ФВ ЛЖ ниже 30-35%, ДЗЛА выше 18 мм.рт.ст. СИ ниже 2,4 л/мин/м², УИ ниже 20 мл/м² и ЦВД выше 15 мм.рт.ст., при кардиотонической терапии допамином и/или добутамином выше 10 мкг/кг/мин и/или адреналином выше 100 нг/кг/мин.
2. При назначении левосимендана необходимо учитывать его вазодилиатирующее действие на малый и большой круг кровообращения, требует осторожности при назначении пациентам со сниженным периферическим сосудистым сопротивлением.
3. Левосимендан при ОСН необходимо вводить без нагрузочной дозы, что позволяет избежать гемодинамически значимого снижения периферического сосудистого сопротивления и артериального давления.
4. В случае клинической картины, обусловленной низкой ФВ, высокой ДЗЛА и ЦВД, из всех широко используемых негликозидных инотропных препаратов левосимендан необходимо рассматривать как препарат выбора. Исключением являются случаи выраженной гипотонии (систолическое АД ниже 85 мм.рт.ст.). Левосимендан на сегодняшний день является наиболее эффективным и безопасным инотропным препаратом с двойным механизмом действия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано четыре статьи в отечественной печати. Основные материалы диссертации достаточно полно представлены в следующих из них:

1. Бокерия Л.А. Роль сенситизатора кальция при острой сердечной недостаточности после кардиохирургических операций

(обзор литературы) // Бокерия Л.А., Абдугаппаров Б.А. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2013. - Том 14. - № 1. - С. 5-11.

2. Бокерия Л.А. Применение левосимендана после открытых операций на сердце, осложнившихся синдромом низкого сердечного выброса / Бокерия Л.А., Лобачева Г.В., Абдугаппаров Б.А., Никитин Е.С., Харькин А.В., Рыбка М.М., Алымбеккызы З. // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. - № 2. - С. 20-26.

3. Лобачева Г.В. Случаи успешного лечения сердечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств / Лобачева Г.В., Абдугаппаров Б.А., Абасов Ф.Х. // Анестезиология и реаниматология. – 2013. - № 5. - С. 56-57.