

УДК 612.171.7

МАРКУ С. НИМИНЕН^{А*}, МАЙКЛ БЁЕРКЕ^В, АЛЕН КОЕН-СОЛАЛ^С, СУСАНА КОСТА^Д, ИШТВАН ЭДЕС^Е, АЛЕКСЕЙ ЗРЛИХ^Ф, ФАТИМА ФРАНКО^Д, ЧАРЛЬЗ ГИБСОН^Г, ВОЙКА ГОРЖУП^Н, ФАБИО ГУАРРАЧИНО^И, ФИНН ГУСТАФССОН^Д, ВЕЛИ-РЕККА ХАРЬОЛА^К, ТРЮГВЕ ХУСЕБАЙ^Л, КРИСТИАН КАРАСОН^М, ИГОРЬ КАЦИТАДЗЕ^Н, САНДИП КАУЛ^О, МАТТИ КИВИККО^Р, ЖАНКАРЛО МАРЕНЦИ^О, ЙОСЕП МАСИП^Р, СИМОН МАЦКЕПЛИШВИЛИ^С, АЛЕКСАНДР МЕБАЗАА^Т, ЯКОБ Е. МЮЛЛЕР^У, ЯДВИГА НЕССЛЕР^В, БОГДАН НЕССЛЕР^В, АРГИРИОС НТАЛИАНИС^Х, ФАБРИЦИО ОЛИВА^У, ЕМЕЛ ПИЧЛЕР-ЦЕТИН^З, ПЕНТТИ ПЁДЕР^{АА}, АЛЕХАНДРО РЕЧИО-МАЙОРАЛ^{АВ}, СТЕФЕН РЕКС^{АС}, РИЧАРД РОКИТА^{АД}, РУТ Х. ШТРАССЕР^{АЕ}, ЭНДРЕ ЗИМА^{АФ}, ПЬЕРО ПОЛЛЕСЕЛЛО^Р

^а Центральная больница университета Хельсинки, Финляндия; ^в Отделение внутренних болезней II, больница св. Мариен, Зиген, Германия; ^с Отделение кардиологии, больница Ларибуасьер, Париж, Франция; ^д Отделение кардиологии, Клинико-университетский центр, Коимбра, Португалия; ^е Отделение кардиологии, Дебреценский университет, Дебрецен, Венгрия; ^ф Лаборатория клинической кардиологии, Научно-исследовательский институт физико-химической медицины, Москва, Россия; ^г Королевский фонд Девона и Эксетера Национальной службы здравоохранения, Эксетер, Великобритания; ^н Отделение интенсивной медицины внутренних болезней, университетский медицинский центр, Любляна, Словения; ^и Отделение кардио-торакальной анестезиологии и интенсивной терапии, университетская клиника, Пиза, Италия; ^к Кардиологический центр, государственная больница, Копенгаген, Дания; ^л Отделение скорой помощи и услуг, больница университета Хельсинки, Хельсинки, Финляндия; ^м Отделение кардиологии, больница университета Осло, Осло, Норвегия; ^о Отделение кардиологии, Сальгренская университетская больница, Гётеборг, Швеция; ^р Кардиологическое реанимационное отделение, Александровская Центральная клиническая больница, Киев, Украина; ^с Отделение интенсивной терапии и респираторной медицины, больницы Бромтон и Хаэрфилд Королевского фонда Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания; ^т Изделия для интенсивной терапии, Орион Фарма, Эспоо, Финляндия; ^у Кардиологическое реанимационное отделение, Кардиологический центр Монзино, Милан, Италия; ^з Отделение интенсивной терапии, Консорци Санитари Интеграл, университет Барселона, Барселона, Испания; ^х Отделение кардиологии, университетская клиника, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; ^{аа} Отделение анестезиологии, ожоговой и интенсивной терапии, больница Сан-Луи-Ларибуасьер, система государственных клиник Парижа; Университет Париж VII имени Дени Дидро, Париж, Франция; ^{ав} Отделение кардиологии, университетская клиника Оденсе, Дания; ^{ад} Ягеллонский университет, медицинский колледж, медицинский факультет, институт кардиологии, отделение коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности, больница Иоанна Павла II, Краков, Польша; ^{ае} Ягеллонский университет, медицинский колледж, факультет наук о здоровье, отделение скорой помощи, отделение коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности, больница Иоанна Павла II, Краков, Польша; ^{аф} Отделение кардиологии, больница Александра в Афинах, Афины, Греция; ^р Отделение кардиологии II, больница Нигурда Ка Гранда, Милан, Италия; ^с Отделение внутренних болезней IV, больница Хитцинг, Вена, Австрия; ^{ас} Отделение кардиологии, медицинский центр северной Эстонии, Таллинн, Эстония; ^{ад} Отделение кардиологии, больница университета Вирген Макарена, Севилья, Испания; ^{ае} Отделение анестезиологии, больница университета Лёвен, Лёвен, Бельгия; ^{аф} Отделение кардиологии, больница университета и медицинский факультет Пльзень, университет Карла, Прага, Чешская Республика; ^{аг} университет Дрездена, Кардиологический центр, больница университета, Дрезден, Германия; ^{аи} Кардиоваскулярный центр, университет Земмельвайс, Будапешт, Венгрия

Роль «Левосимендана» при лечении острой сердечной недостаточности, осложняющей острый коронарный синдром: обзор и согласованное мнение экспертов

Контактная информация:

Марку С. Ниминен – доктор медицины, Центр сердечных и легочных болезней, Центральная больница университета Хельсинки, Haartmaninkatu 4, 00290 Хельсинки, Финляндия, тел.: +3-584-004-430-76, e-mail: markku.nieminen@hus.fi

Острая сердечная недостаточность и/или кардиогенный шок часто являются следствием ишемических коронарных событий. При этом имеется дефицит рандомизированных данных по лечению пациентов с сердечной недостаточностью как осложнения острого коронарного синдрома, поскольку острый коронарный синдром и кардиогенный шок часто являлись критериями исключения в клинических исследованиях и регистрах. Поэтому, несмотря на то, что именно подобные пациенты характеризуются особенно неблагоприятным прогнозом в сравнении с пациентами, страдающими сердечной недостаточностью без наличия ишемической болезни сердца, клинические рекомендации в основном базируются на данных наблюдательных исследований.

При острой сердечной недостаточности и особенно при кардиогенном шоке, обусловленными ишемическими явлениями, используются вазопрессоры и инотропные препараты. Однако как патофизиологические соображения, так и доступные клинические данные свидетельствуют о том, что такие варианты лечения могут иметь неблагоприятные эффекты. Использование инодилатора «Левосимендана» предполагает потенциальное преиму-

щество в силу наличия сочетания определенных эффектов, включающих положительное инотропное действие, восстановление желудочково-артериального сопряжения, улучшение перфузии тканей, антистаннинг и противовоспалительный эффекты. В клинических исследованиях «Левосимендан» улучшал симптоматику, функцию сердца, гемодинамические показатели и состояние органов. Нежелательные эффекты встречаются, как правило, менее часто в сравнении с другими вариантами инотропной и вазоактивной терапии, за исключением гипотензии. Применение «Левосимендана» в отношении времени назначения и дозировки определяется в зависимости от наличия застоя в легких и данных мониторинга артериального давления. «Левосимендан» более предпочтителен, в сравнении с другими адренергическими инотропными средствами в качестве препарата первой линии терапии у всех пациентов с острым коронарным синдромом и острой сердечной недостаточностью, получающих бета-адреноблокаторы и/или имеющих недостаточный диурез на фоне применения диуретиков. «Левосимендан» можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с другими инотропными или вазопрессорными препаратами, но при условии мониторинга в связи с риском развития гипотензии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, «Левосимендан».

MARKKU S. NIEMINEN^{a*}, MICHAEL BUERKE^b, ALAIN COHEN-SOLAL^c, SUSANA COSTA^d, ISTVAN EDES^e, ALEXEY ERLIKH^f, FATIMO FRANCO^d, CHARLES GIBSON^g, VOJKA GORJUP^h, FABIO GUARRACINOⁱ, FINN GUSTAFSSON^j, VELI-PEKKA HARJOLA^k, TRUGVE HUSEBUE^l, KRITJAN KARASON^m, IGOR KATSYTADZEⁿ, SUNDEEP KAUL^o, MATTI KIVAKKO^p, GIANCARLO MARENZI^q, JOSEP MASIP^r, SIMON MATSKEPLISHVILI^s, ALEXANDRE MEBAZAA^t, JACOB E. MOLLER^u, JADWIGA NESSLER^v, BOHDAN NESSLER^w, ARGYRIOS NTALIANIS^x, FABRIZIO OLIVA^y, EMEL PICHLER-CETIN^z, PENTTI PODER, ALEJANDRO RECIO-MAYORAL^{ab}, STEFFEN REX^{ac}, RICHARD ROKYTA^{ad}, RUTH H. STRASSER^{ae}, ENDRE ZIMA^{af}, PIERO POLLESELLO^p

^a Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; ^b Department of Internal Medicine II, St. Marien Hospital Siegen, Siegen, Germany; ^c Department of Cardiology, Lariboisiere Hospital, Paris, France; ^d Department of Cardiology, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal; ^e Department of Cardiology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; ^f Laboratory of Clinical Cardiology, Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia; ^g Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, UK; ^h Department of Intensive Internal Medicine, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁱ Department of Cardiothoracic Anesthesia and Intensive Care, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy; ^j Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ^k Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ^l Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ^m Department of Cardiology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ⁿ Cardiological Intensive Care Unit, Alexandrovski Central Clinical Hospital, Kiev, Ukraine; ^o Department of Intensive Care and Respiratory Medicine, The Royal Brompton & Harefield Hospitals NHS Trust, London, UK; ^p Critical Care Proprietary Products, Orion Pharma, Espoo, Finland; ^q Cardiological Intensive Care Unit, Cardiologica Center Monzino, Milan, Italy; ^r Department of Intensive Care Medicine, Consorci Sanitari Integral, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ^s Department of Cardiology, University Clinic, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ^t Department of Anaesthesia and Burn and Critical Care, Saint-Louis-Lariboisiere Hospital, AP-HP; University Paris-Diderot, Paris, France; ^u Department of Cardiology, Odense University Hospital, Denmark; ^v Jagiellonian University Medical College, Faculty of Medicine, Institute of Cardiology, Department of Coronary Heart Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Cracow, Poland; ^w Jagiellonian University Medical College, Faculty of Health Sciences, Division of Rescue Medicine, Department of Coronary Heart Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Cracow, Poland; ^x Department of Cardiology, Alexandra General Hospital of Athens, Athens, Greece; ^y Department of Cardiology II, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy; ^z Department of Internal Medicine IV, Hietzing Hospital, Vienna, Austria; ^{aa} Department of Cardiology, North Estonia Medical Center, Tallinn, Estonia; ^{ab} Department of Cardiology, University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain; ^{ac} Department of Anesthesiology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ^{ad} Department of Cardiology, University Hospital and Faculty of Medicine Pilsen, Charles University Prague, Czech Republic; ^{ae} University of Dresden, Heart Center Dresden, University Hospital, Dresden, Germany; ^{af} Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts

For correspondence:

Markku S. Nieminen – MD, Heart and Lung Center, University of Helsinki Central Hospital, Haartmaninkatu 4, 00290 Helsinki, Finland, тел.: +358 400 443076, e-mail: markku.nieminen@hus.fi

Abstract

Acute heart failure and/or cardiogenic shock are often a consequence of ischemic coronary events. At the same time, there is a deficiency of randomized data on treatment of patients with heart failure as a complication of acute coronary syndrome, as the acute coronary syndrome and cardiogenic shock often serve as criteria for exclusion in clinical research and registers. That is why, though such patients are characterized by especially unfavorable prognosis compared to patients with heart failure not complicated by ischemic heart disease, the clinical recommendations are mainly based on the data of observation research.

In acute heart failure and, especially, in cardiogenic shock, determined by ischemic effects, vasopressors and inotropic drugs are used. However, both patho-physiological considerations and available clinical data suggest that such variants of treatment

may have unfavorable effects. The use of ino-dilator levosimendan implies the potential advantage due to the combination of certain effects, including the positive inotropic action, restoration of ventricular-arterial coupling, improvement of fiber perfusion, anti-stunning and anti-inflammatory effects. In clinical research, levosimendan improved symptomatology, heart function, hemodynamic indicators and condition of organs. The undesirable effects are found, as a rule, less often than with other variants of inotropic and vasoactive therapy, except for hypotension. The decision to use levosimendan, in the aspects of the prescription time and doses, is made depending on the pulmonary congestion and the data of arterial pressure monitoring. Levosimendan is preferable compared to other adrenergic inotropic medications, as the drug of the first line of therapy, in all patients with acute coronary syndrome and acute heart failure, who receive beta-adrenoceptor blocking drugs and/or having insufficient diuresis on the background of diuretics used. Levosimendan can be used as monotherapy or in combination with other inotropic or vasopressor drugs, but under the condition of monitoring due to the risk of hypotension.

Key words: acute coronary syndrome, heart failure, cardiogenic shock, levosimendan

Аббревиатуры: ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; ОСН — острая сердечная недостаточность; КШ — кардиогенный шок; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОКСпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме; ОКСбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СИ — сердечный индекс; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; LVAD — механическое устройство поддержки левого желудочка; СВ — сердечный выброс; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ — электрокардиография; SaO₂, насыщение артериальной крови кислородом; ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация; BNP — мозговой натрийуретический пептид.

1. Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является одним из основных предрасполагающих факторов развития острой сердечной недостаточности (ОСН) [1], в особенности при наличии распространенной ишемии, дисфункции и повреждения миокарда, а также аритмии. ОКС может обуславливать развитие ОСН *de novo* или усугублять имеющуюся хроническую сердечную недостаточность [2]. ОСН в свою очередь может прогрессировать в кардиогенный шок (КШ). По разным данным, примерно 15–28 % пациентов с ОКС проявляют признаки и симптомы ОСН. Кардиогенный шок, осложняющий острый инфаркт миокарда (ОИМ), отмечается в 5–15 % случаев [3].

Левосимендан является сенситизатором кальция, а также способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов [4], был разработан для лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности [5] и имеет убедительные доказательства эффективности и безопасности [6]. Этот инодилатор, использующийся в клинической практике с 2000 года, на ранних этапах проходил клиническую апробацию в рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании безопасности и эффективности у пациентов с левожелудочковой недостаточностью вследствие ОИМ [7]. В последние 15 лет накопились дополнительные материалы по применению «Левосимендана» при ОСН и КШ, осложняющим ОКС. В данном обзоре авторы анализируют существующие данные и клинический опыт, а также дают некоторые рекомендации по применению «Левосимендана» при ОСН и КШ ишемического генеза.

2. Методы

Группа экспертов, состоящая из 34 специалистов в области кардиологии, интенсивной терапии, терапии и сердечно-сосудистой фармакологии из 20 Европейских стран (Австрия, Бельгия, Чехия, Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Норвегия, Польша, Португалия, Россия, Словения, Испания, Швеция, Великобритания и Украина) собралась в Мюнхене 22 января 2016 года, чтобы провести систематический анализ

существующих данных по применению «Левосимендана» при ОСН и КШ, осложняющих течение ОКС. Тремя исследователями был проведен независимый поиск исследований, имеющих отношение к данной теме, в базах данных BioMedCentral, PubMed и Embase (обновлено 7 января 2016 года). Использовалась стратегия полного поиска, чтобы включить в результаты любые рандомизированные исследования, когда-либо проводившиеся с использованием «Левосимендана» в релевантных клинических условиях. Выявленные в результате поиска литературные данные были доступны для ознакомления всем участвующим в мероприятии экспертам за две недели до его проведения. Во время встречи группа экспертов провела обсуждение и выработала согласованное мнение в отношении эпидемиологии и исходов ОСН и КШ, осложняющих ОКС, и в целом в отношении патофизиологии ишемии миокарда. Помимо этого, на основании существующих литературных данных и клинического опыта экспертами были выработаны согласованные рекомендации в отношении применения «Левосимендана». Задачи настоящего документа, отражающего мнение специалистов, соответствуют общему представлению Европейского кардиологического общества о разработке рекомендаций [8] и состоят в том, чтобы повысить уровень практической деятельности и улучшить качество лечения сердечно-сосудистой патологии, а также исходы пациентов.

3. Эпидемиология и исходы

3.1. Острая сердечная недостаточность, осложняющая ОКС

ОСН часто осложняет течение ОКС, особенно в случае наличия обширного инфаркта, распространенной зоны ишемии с оглушением миокарда или митральной регургитации, а также при нарушениях ритма [9]. В исследовании EHFS II, 42 % эпизодов *de novo* ОСН было обусловлено ОКС [9]. В недавнем проспективном многоцентровом исследовании, КШ и отек легких встречались чаще среди пациентов с ОКС+ОСН в сравнении с пациентами, у которых отмечалась только ОСН без сопутствующего ОКС [10]. Соответствующим образом было показано, что пациенты с ОКС+ОСН

характеризуются статистически значимо более высоким уровнем краткосрочной смерти и имеют почти двукратную 30-дневную летальность (13 % против 8 %; $p = 0,03$). Также показано, что ОКС является независимым прогностическим фактором 30-дневной летальности в популяции пациентов с СН. Интересен тот факт, что уровень 5-летней летальности практически не отличался (59 % против 61 %; $p = 0,80$). Кроме того, ОКС+ОСН продлевает госпитализацию и требует более затратного лечения в отделении интенсивной терапии.

В целом частота встречаемости ОСН как осложнения ОКС, а также соответствующая смертность, в последние годы характеризуется тенденцией к снижению. На основании данных из регистра SWEDENHEART, который включал 199 851 пациента, поступавших в больницу с инфарктом миокарда между 1996 и 2008 гг. [11], частота встречаемости СН снизилась с 46 % до 28 % ($p < 0,001$). Это снижение было более выражено среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСпСТ) в сравнении с пациентами с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСбпСТ). Снижение частоты встречаемости СН может, вероятно, объясняться более частым применением первичного ЧКВ, которое обеспечивает раннюю реперфузию у пациентов с ОКСпСТ и, тем самым, спасает миокард, оказавшийся под угрозой повреждения. Кроме того, некоторый эффект может обуславливаться распространением применения фармакологической терапии по профилактике ремоделирования, основанной на доказательствах ее эффективности. Наконец, более высокая частота выявления мелкоочагового ОИМ с помощью высокочувствительных тестов определения тропонина может приводить к снижению оценочного риска СН, поскольку развитие ОСН обуславливается размером повреждения или зоны ишемии.

Тем не менее СН по-прежнему остается значимым осложнением, которое затрагивает существенную долю пациентов и способствует ухудшению исходов. Факторы риска развития ОСН за время госпитализации по причине ОКС, в соответствии с результатами многомерного анализа данных, полученных из SWEDENHEART, включают пожилой возраст, женский пол, ОИМ в анамнезе, сахарный диабет, артериальную гипертензию и хроническую СН в анамнезе.

Кардиогенный шок, осложняющий ОКС

В исследовании CardShock ишемические факторы указывались как основные в этиологии КШ (81 %) [12]. В отличие от ОСН, частота встречаемости КШ при поступлении в больницу остается стабильной, хотя частота встречаемости КШ во время госпитализации снизилась [13]. В то время как КШ стал менее распространен среди пациентов с ОКСпСТ, подобная тенденция не затрагивает пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [13]. Несмотря на то, что прогноз при КШ в течение последних десятилетий постепенно улучшается [14, 15], смертность по-прежнему высока и сохраняется на уровне 40–50 %, несмотря на развитие ранней реваскуляризации и введение в практику новых препаратов [3]. Пациенты с КШ вследствие ишемической болезни сердца демонстрируют статистически значимо худшие исходы в сравнении с КШ вследствие неишемических причин [12]. Более чем у 70 % пациентов с ишемическим КШ выявляется

многососудистое поражение, и эта группа подвержена повышенному риску смерти в сравнении с пациентами, имеющими однососудистое поражение [3]. Другие факторы, ассоциированные с высоким риском смерти при КШ, включают пожилой возраст, инфаркт миокарда или коронарное шунтирование в анамнезе, повреждение головного мозга или спутанность сознания вследствие гипоксии, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), сердечного индекса (СИ), сердечного выброса и систолического артериального давления, потребность в вазопрессорной поддержке, нарушение функции почек и повышение уровня лактата сыворотки крови [12]. Предшествующая сердечно-легочная реанимация также является значимым фактором.

Пациент, поступающий с КШ, должен быть определен и направлен в отделение интенсивной терапии с целью поддержать перфузию для предотвращения развития органной дисфункции или попытаться стабилизировать органную дисфункцию в обратимой фазе. Следует немедленно установить, является ли пациент гемодинамически стабильным или нет. Если становится очевидным, что пациент не сможет стабилизироваться с помощью только медикаментозной терапии, следует обдумать применение системы механической поддержки кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Лечение пациентов, у которых КШ развивается уже в ходе госпитализации, представляется более проблематичным в сравнении с теми, кто поступает в больницу уже с КШ, и этих пациентов нужно не упустить. Фактически, со времен 1990-х гг. значимых прорывов в терапии КШ не произошло. По-прежнему сохраняется потребность в улучшении понимания, стратификации риска и терапии КШ.

Патофизиологические процессы, обусловленные ишемией миокарда

В течение нескольких часов ишемия миокарда может вызвать ОСН вследствие повышения жесткости стенок, оглушения миокарда желудочков и механических осложнений инфаркта, а также снижения сократимости (рис. 1) [17]. Последующие изменения гемодинамики развиваются в течение первых 24–48 часов. Восстановление сердечной функции задерживается при наличии оглушенного или гибернирующего миокарда (2–4 дня). Вследствие быстрого развития СН легочные сосуды зачастую не способны адаптироваться к меняющимся гемодинамическим условиям. В то время как правый желудочек может функционировать нормально, нарушение функции левого желудочка и гемодинамическая перегрузка приводит к развитию легочного застоя/отека легких. Дисфункция митохондрий может способствовать прогрессированию ишемического повреждения сердца, особенно с началом реперфузии, поскольку дефект окислительного фосфорилирования на фоне повышения энергетических потребностей может потенциально запускать формирование необратимого повреждения кардиомиоцитов [18]. Таким образом, восстановление миокарда значительно ускоряется, если при ухудшении его состояния, пациента начинают лечить без задержек. В соответствии с классификацией Форрестера [19], наиболее тяжелыми пациентами с СН являются те, кто демонстрирует как застой, так и гипоперфузию («влажный и холодный»).

С точки зрения патофизиологии выраженное снижение сократимости миокарда приводит к фор-

мированию КШ, запуская патологический круг в виде снижения сердечного выброса (СВ), низкого артериального давления, нарушения коронарной перфузии и дальнейшего сопутствующего снижения сократимости и СВ. Кроме того, острое ухудшение диастолической функции может обуславливать дальнейшее нарушение желудочковой функции и развитие застоя. Согласно классической концепции, в ответ на это развивается компенсаторная системная вазоконстрикция, т. е. избыточная активация адренергической системы и рефлекторных механизмов РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), что приводит к повышению сосудистого сопротивления, хотя это отмечается не всегда [20]. Нарушения гемодинамики также обуславливаются изменениями эластичности желудочков и артерий [21]. В нормальных условиях состояние желудочковой и артериальной эластичности выглядит примерно равным, что обеспечивает сбалансированность гемодинамических показателей за счет минимальных энергетических затрат [22]. Однако при развитии недостаточности снижение сократимости и/или повышение артериальной эластичности приводит к формированию нарушений желудочково-артериального сопряжения и повышению потребления миокардом кислорода. Введение вазопрессоров способствует ухудшению этого состояния за счет усиления периферической вазоконстрикции и тем самым усугубляет нарушения желудочково-артериального сопряжения. С течением времени вазодилатация, обусловленная воспалением, приводит к снижению перфузии органов и формированию полиорганной дисфункции.

Современная практика и рекомендации, основанные на доказательствах

В настоящее время специфические согласительные и международные рекомендации по полноценной фармакологической и нефармакологической терапии пациентов с ОКС и СН отсутствуют. Рекомендации по терапии СН часто исключают пациентов с ОКС, тогда как рекомендации по лечению ОКС характеризуются тенденцией фокусироваться пре-

имущественно на инвазивной терапии. Отсутствие рекомендации по терапии может объясняться дефицитом данных, поскольку многие клинические исследования и даже регистры исключают пациентов с ОСН/КШ вследствие ОКС. В соответствии с единственными доступными в Европе рекомендациями (Немецко-Австрийские S3 [основанные на доказательствах] рекомендации по диагностике, мониторингу и лечению КШ вследствие инфаркта миокарда [23]), имеется дефицит доказательной базы для всех рекомендованных терапевтических стратегий.

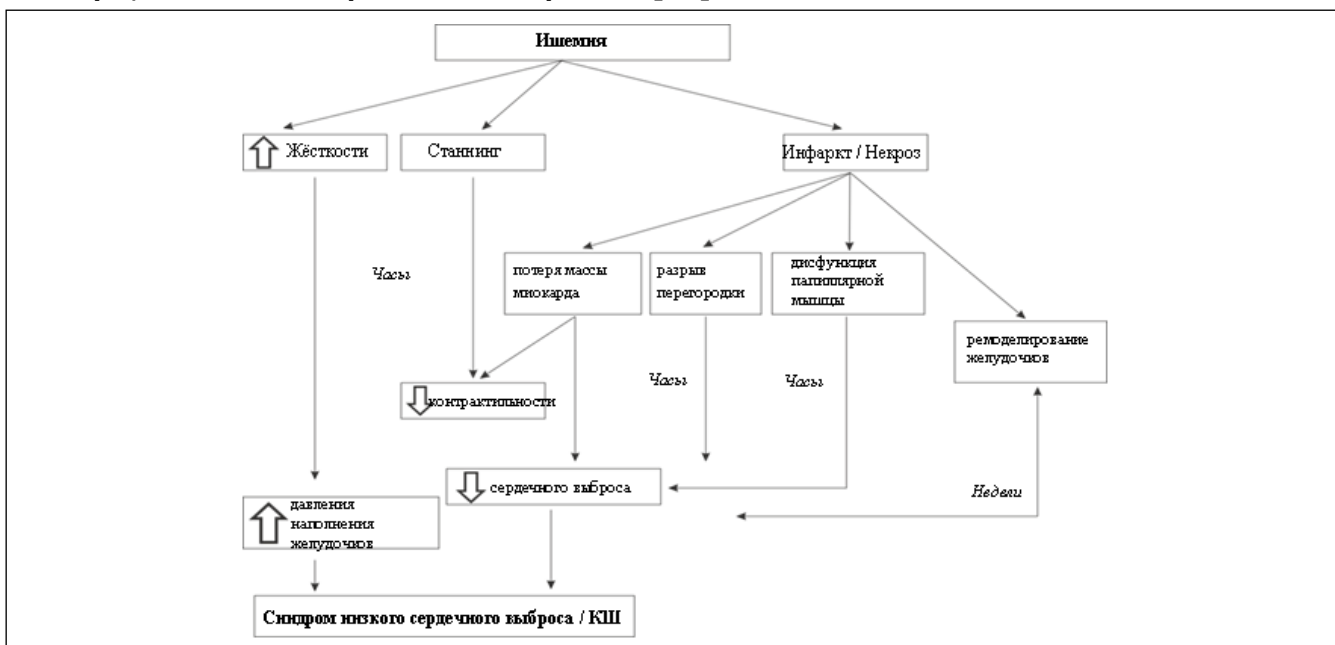
Схожим образом, Nativi-Nicolau и соавт. [24] в своем обзоре фармакологической терапии при остром КШ, сообщают, что достоверной информации о сравнительной эффективности отдельных препаратов недостаточно. Более того, данные по летальности также не приводятся или носят неопределенный характер. Авторы пришли к выводу, что применение инотропов, вазопрессоров и диуретиков должно быть ограничено стратегией «моста» к восстановлению пациента, использованию механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца. В Кокрановском анализе по применению инотропных препаратов и вазодилататоров при ОИМ, осложненном шоком или синдромом низкого сердечного выброса [25], указано, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные, поддерживающие применение специфической инотропной терапии или вазодилататоров как стратегии, имеющей преимущество над всеми остальными видами терапии, применяющимися для снижения летальности у гемодинамически нестабильных пациентов.

Согласно рекомендациям, при необходимости следует вводить адренергические препараты для поддержания адекватного кровообращения, однако при этом указывается, что эти препараты следует использовать в низких дозах и в течение как можно меньшего времени для предотвращения развития побочных эффектов.

Инотропы у пациентов с ОКС и КШ

Инотропные препараты в реальной практике используются в качестве первой линии терапии,

Рисунок 1. Факторы, влияющие на развитие СН при ОКС [17]



совместно с вазопрессорами или без них у пациентов с КШ, развившемся при ОКС [26]. Введение этих препаратов требует постоянного мониторинга гемодинамики и на фоне гипоперфузии восполнения жидкости под контролем инвазивного измерения артериального давления и, возможно, СВ. Инотропные препараты следует вводить в течение ограниченного периода времени, а также в момент начала терапии желателно сразу определить критерии для планового отлучения от инотропов. Как только удаётся достичь стабилизации состояния, необходимо рассмотреть возможность отключения инотропов. Если становится ясно, что с помощью одной лишь медикаментозной терапии не удастся поддерживать стабильные гемодинамические показатели с сохранением функции органов, следует незамедлительно рассмотреть возможность организации механической поддержки кровообращения.

Вазоконстрикторы/инопрессоры у пациентов с ОКС и КШ

Вазопрессоры и инотропы составляют основной терапевтический арсенал при лечении пациентов с КШ. Вазопрессоры часто используются в качестве монотерапии в попытке восстановить артериальное давление. Однако несколько исследований дают основания полагать, что этот подход не следует рекомендовать, поскольку он может наносить вред пациенту. Анализ, включавший три базы данных [27], показал, что смертность была выше среди пациентов, получавших терапию только лишь вазопрессорами по сравнению с теми, кто получал комбинацию вазопрессоров и инотропов. Этот эффект не зависел от основного заболевания и анализируемой базы данных.

Эти результаты находят подтверждение и в других исследованиях, таких как анализ примерно 5.000 пациентов с ОШН, включая КШ, в базе данных ALARM [28]. В этом исследовании применение адреналина и норадреналина являлось прогностическим фактором наихудших исходов.

В целом эти данные представляют собой важный сигнал, свидетельствующий о том, что следует избегать монотерапии вазопрессорами и/или инопрессорами при лечении сердечной недостаточности, поскольку ассоциированное повышение постнагрузки ЛЖ создает дополнительное бремя для ишемизированного миокарда. Таким образом, эти патофизиологические аспекты свидетельствуют о том, что применение инодилатора представляется более обоснованным в такой ситуации.

Безусловно, механическая поддержка кровообращения составляет важный компонент терапии КШ. Выбор осуществляется в зависимости от доступности тех или иных вариантов поддержки, а лечение необходимо начинать как можно скорее. Кроме того, следует учитывать необходимость профилактики или терапии потенциальных осложнений, связанных с применением устройств поддержки. В части отбора пациентов следует отметить, что комбинация уровня NT-proBNP >3,500 нг/л и/или уровень кардиального биомаркера ST2 >350 мкг/мл прогнозирует высокий риск летальности, которая достигает 70–80 % в первые 24 часа и может помочь идентифицировать пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от применения устройств поддержки кровообращения [12].

5. Данные по «Левосимендану» Фармакологическое обоснование применения «Левосимендана»

Инодилатор «Левосимендан» способен принести потенциальную пользу в условиях ОШН/КШ, осложнивших течение ОКС. «Левосимендан» разработан для лечения ОШН и других кардиальных состояний, при которых применение инодилаторов представляется обоснованным. Описывается, по меньшей мере, три основных фармакологических эффекта [4], а именно (1) селективное связывание с сердечным тропонином С, насыщенным Ca^{2+} , (2) открытие АТФ-зависимых калиевых (K_{ATP}) каналов сосудов и (3) открытие K_{ATP} каналов в митохондриях. Фармакология «Левосимендана» включает положительное инотропное действие, сопровождающееся энергосберегающим эффектом, положительное действие в отношении желудочково-артериального сопряжения, периферическую вазодилатацию и повышение тканевой перфузии, противодействие оглушению и противовоспалительный эффект [4].

В отличие от других инотропных препаратов, используемых при лечении СН, «Левосимендан» не приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция [29]. Это обуславливает меньшее потребление энергии кардиомиоцитами, поскольку обратный захват кальция повышает расход АТФ и составляет до 30 % энергии, потребляемой кардиомиоцитами во время цикла сокращения-расслабления. Сравнение эффектов «Левосимендана» и «Милринона» [30] показывает, что обе молекулы усиливают сократимость, однако «Милринон» приводит к повышению потребления миокардом кислорода, в то время как «Левосимендан» нет. Было показано, что в клинических условиях «Левосимендан» по эффективности работы миокарда также превосходит «Добутамин» [31, 32].

«Левосимендан» — опосредованное открытие K_{ATP} каналов гладкой мускулатуры было продемонстрировано во многих сосудах. По данным другого сравнения [33], «Левосимендан» улучшает микроциркуляцию внутренних органов, тогда как «Милринон» не проявляет подобных эффектов, несмотря на то что оба препарата сходным образом влияют на системное артериальное давление. Более того, «Левосимендан» улучшал функцию почек в долгосрочной перспективе у пациентов с далеко зашедшей хронической СН, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца [34], за счет увеличения почечного кровотока. Отмечалось улучшение как уровня, так и клиренса креатинина в сравнении с контрольной группой.

В другом исследовании Bragadottir и соавт. [35] показали, что «Левосимендан» оказывает положительный эффект в отношении почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, потребления почками кислорода и оксигенации. Авторы выявили значимое различие между «Левосименданом» и «Допамином» в отношении влияния на скорость клубочковой фильтрации [36]. Вероятное объяснение этого феномена состоит в том, что «Левосимендан» оказывает дифференцированные эффекты в отношении афферентных и эфферентных сосудов почек, тогда как эффекты «Допамин» не зависят от типа сосуда [37].

Открытие K_{ATP} каналов в митохондриях кардиомиоцитов предположительно способствует кардиопротекции [38]. Du Toit и соавт. [39] показали в экспериментах на морских свинках, что preconditioning левосименданом снижает степень

гипоксического повреждения миокарда на 90 %. Кроме того, Hönlisch и соавт. [40] продемонстрировали активность «Левосимендана» в отношении посткондиционирования. Применение «Левосимендана» после ишемической атаки может способствовать уменьшению выраженности оглушения миокарда. В соответствии с данными Sonntag и соавт. [41], пациенты с ОКС, получавшие терапию «Левосименданом», показали снижение общего количества гипокинетических сегментов в сравнении с группой плацебо. «Левосимендан» уменьшает размер инфаркта миокарда и улучшает функцию левого желудочка после острой окклюзии коронарной артерии [42]. Кроме того, на моделях животных «Левосимендан» показал антиишемическое [43], антиремоделирующее [44] и антиапоптозное действие [45]. В части эффектов в отношении нейрогормонов, в исследовании SURVIVE было показано, что «Левосимендан» превосходит добутамин по такому эффекту, как устойчивое снижение BNP [46].

«Левосимендан» при лечении ОСН, осложнившейся ОКС

В ходе плацебо-контролируемого исследования RUSSLAN [7] безопасность 6-часовой инфузии «Левосимендана» в различных дозах была продемонстрирована у 504 пациентов с клиникой СН, которая развилась в течение 5 дней после ОИМ и требовала инотропной терапии, поскольку симптомы СН сохранялись несмотря на проводимую традиционную терапию. «Левосимендан» снижал частоту встречаемости ухудшения сердечной недостаточности, а также смертность в раннем и отдаленном периоде (рис. 2). Гипотензия, как побочный эффект, отмечалась у 4–10 % пациентов, в зависимости от дозы и использования болюсного введения препарата. Другие нежелательные явления, такие как эпизоды ишемии, желудочковая экстрасистолия и синусовая тахикардия, отмечались в основном или исключительно при использовании препарата в более высоких дозах. Относительно меньшие дозы «Левосимендана» 0,1 мкг/кг/мин и 0,2 мкг/кг/мин ассоциировались с низким риском развития нежелательных явлений.

В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Sonntag и соавт. [41], было включено 24 пациента с ОКС. «Левосимендан» вводился по-

сле ЧКВ, болюсно (24 мкг/кг) в течение 10 мин. Это приводило к снижению количества гипокинетических сегментов левого желудочка и повышению ФВЛЖ, что позволяет сделать вывод о наличии у «Левосимендана» потенциального свойства противодействовать постишемическому оглушению. Кроме того, в группе «Левосимендана» отмечалось снижение давления в легочной артерии, чего не регистрировалось в группе плацебо.

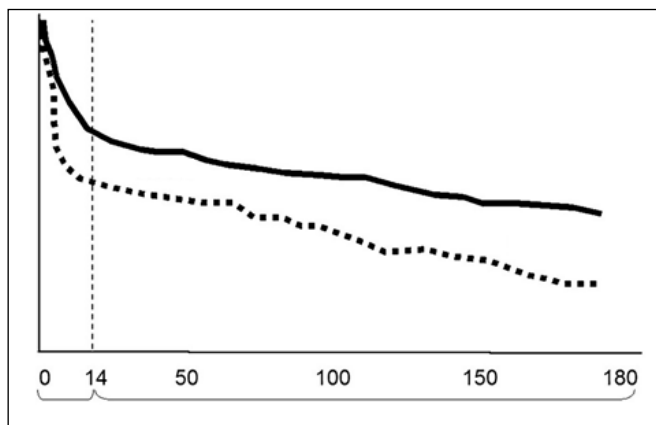
De Luca и соавт. [47] исследовали «Левосимендан» в сравнении с плацебо у 26 пациентов с ОКСпСТ и дисфункцией левого желудочка (ФВ <40 %). «Левосимендан» применялся в виде болюса 12 мкг/кг в течение 10 мин. после ЧКВ, с последующей инфузией со скоростью 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч. В сравнении с плацебо «Левосимендан» ассоциировался с улучшением такого показателя, как резерв коронарного кровотока, снижением давления заклинивания легочных капилляров и повышением СИ. В другое исследование той же группы [48] было включено 52 пациента с передним ОКСпСТ. И вновь пациенты получали «Левосимендан» в виде болюса 12 мкг/кг в течение 10 мин. после ЧКВ, с последующей инфузией со скоростью 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч. В сравнении с плацебо «Левосимендан» улучшал изоволюмическую релаксацию и приводил к снижению соотношения ранней и поздней пиковой скорости диастолического потока, что свидетельствовало о снижении давления наполнения.

Husebye и соавт. [49] провели исследование с участием 61 пациента. В исследовании включали пациентов с клиническими признаками СН (включая КШ), которая развилась в течение 48 ч после первичного ЧКВ по поводу ОКСпСТ. Терапия включала введение «Левосимендана» в дозе 0,2 мкг/кг/мин в течение 60 минут с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч, или плацебо. Инфузия начиналась в среднем через 24 ч после ЧКВ. Оценка первичной конечной точки, которая определялась как изменение определенного эхокардиографически индекса локальной сократимости стенок миокарда через 5 дней, показала, что «Левосимендан» улучшал сократимость миокарда после ишемии в сравнении с плацебо ($p = 0,031$). В цифровом выражении меньше пациентов умерли или были повторно госпитализированы по поводу СН, хотя это различие не было статистически значимым. Гипотензия отмечалась чаще при введении «Левосимендана» (67 % против 36 %; $p = 0,029$).

В рандомизированном, плацебо-контролируемом, открытом исследовании, проведенном Wu и соавт. [50], 30 пациентов с тяжелой СН (III-IV класс по NYHA) и ФВЛЖ <40 % после ЧКВ по поводу ОИМ получали «Левосимендан» в виде инфузии со скоростью 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч или плацебо. Эхокардиография с использованием низких доз «Добутамина» показала значимо меньшее число оглушенных и поврежденных сегментов в группе «Левосимендана» в сравнении с плацебо.

В другое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование [51] было включено 160 пациентов с СН вследствие ОИМ, которые получали консервативную терапию или подверглись реваскуляризации. «Левосимендан» применялся в виде болюса 24 мкг/кг в течение 10 мин., с последующей инфузией со скоростью 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч. В сравнении с плацебо этот вариант терапии со-

Рисунок 2. Исследование RUSSLAN: общая выживаемость за период в 180 дней после инфузии «Левосимендана» или плацебо. Адаптировано из Moiseyev и соавт. [7]



проводился значимым улучшением показателей, составлявших первичную конечную точку, которая представляла собой комбинированный исход, включая смерть и ухудшение сердечной недостаточности через 6 месяцев (43,7 % против 62,5 %; ОР, 0,636; $p = 0,041$).

На данный момент наиболее крупным прямым сравнительным исследованием «Левосимендана» в сравнении с «Добутином» при ОН, ассоциированной с ОИМ, остается клиническое исследование SURVIVE. Это рандомизированное, двойное слепое исследование, в котором проводилось сравнение эффективности и безопасности внутривенного введения «Левосимендана» или «Добутина» у 1327 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, которым потребовалась инотропная поддержка [52]. Определенное число пациентов были госпитализированы с ОИМ (178 или 13,4 %) и данные о летальности стратифицировались также и по этому критерию. 31-дневная смертность в подгруппе ОН на фоне ОИМ составила 23/83 (28 %) и 30/95 (32 %) в группе «Левосимендана» и добутина соответственно (ОР 0,83 [0,48–1,43]). Для сравнения: 31-дневная смертность в подгруппе ОН без ОИМ составила 56/581 (10 %) и 61/568 (11 %) в группе «Левосимендана» и «Добутина» соответственно (ОР 0,89 [0,62–1,28]).

В двух независимых метаанализах, выполненных Landoni и соавт. [53] и Koster и соавт. [54], рассмотрено 45 и 48 рандомизированных исследований соответственно. Исследователи фокусировались на неблагоприятных эффектах «Левосимендана» в сравнении с препаратом сравнения (активный препарат или плацебо в дополнение к стандартной терапии). В обоих метаанализах не было выявлено повышения частоты встречаемости нежелательных явлений при введении «Левосимендана», за исключением гипотензии.

«Левосимендан» при лечении КШ, осложнившего ОКС

В рандомизированном, проспективном, одноцентровом, открытом исследовании, проведенном Fuhrmann и соавт. [55], было показано, что «Левосимендан» превосходит эноксимон в качестве дополнительного лечебного средства при лечении рефрактерного КШ, осложняющего ОИМ. 32 пациента получали «Левосимендан» (болюс 12 мг/кг/10 мин с последующей инфузией 0,1 мг/кг/мин в течение 50 мин и 0,2 мг/кг/мин в течение 23 ч) или «Эноксимон» в дополнение к традиционной терапии (ЧКВ, вазопрессоры и т.д.). Оба препарата проявляли сходное гемодинамическое действие, однако выживаемость через 30 дней была значительно выше в группе «Левосимендана» (69 % против 37 %; $p = 0,023$). Смерть вследствие полиорганной недостаточности отмечалась только в группе «Эноксимона». Группа, получавшая «Левосимендан», характеризовалась тенденцией к меньшей потребности в дополнительном назначении «Добутина» и норадреналина для поддержания тканевой перфузии в сравнении с группой эноксимона.

22 пациента с ОКСпСТ и КШ после ЧКВ были включены в рандомизированное, проспективное, одноцентровое, открытое исследование [56], в котором проводилось сравнение «Левосимендана» (болюс 24 мг/кг в течение 10 мин. с последующей инфузией со скоростью 0,1 мг/кг/мин в течение 24 ч) и добутина (5 мг/кг/мин, без нагрузоч-

ной дозы) в дополнение к проводимой стандартной терапии. Лечебное воздействие в отношении СИ и индекса мощности сердца на фоне применения «Левосимендана» было устойчиво лучше, чем при использовании «Добутина». Через 24 часа в группе «Левосимендана» отмечалось значимое снижение времени изоволюмической релаксации и повышение соотношения раннего и позднего диастолического потока [57], а также значимое повышение ФВЛЖ ($p = 0,003$) [58]. Различий в отношении долгосрочной выживаемости зафиксировано не было.

В обсервационном исследовании, проведенном Russ и соавт. [59], наблюдалось 56 пациентов с инфарктом миокарда и КШ, сохранявшимся через 24 ч. после чрескожной реваскуляризации, которые получали «Левосимендан» в дозе 12 мг/кг в течение 10 мин., с последующей инфузией со скоростью 0,05–0,2 мг/кг/мин в течение 24 ч. Введение «Норадреналина» и «Добутина» приводило лишь к незначительным улучшениям СИ и среднего значения артериального давления, тогда как «Левосимендан» обуславливал значимое повышение СИ ($p < 0,01$) и индекса мощности сердца ($p < 0,01$). В то же время отмечалось значимое снижение системного сосудистого сопротивления ($p < 0,01$).

В другом нерандомизированном исследовании [60] проводили сравнение дополнительного назначения «Левосимендана» с установкой внутриартериального баллона для контрпульсации у пациентов с ОИМ и рефрактерным КШ после периода предварительной гемодинамической поддержки («Добутамин» с норадреналином или без него) и первичного ЧКВ. Инфузия «Левосимендана» приводила к ранним и устойчивым улучшениям гемодинамических показателей. В группе «Левосимендана» наблюдалось более быстрое увеличение СИ и индекса мощности сердца, а также более выраженное первоначальное снижение системного сосудистого сопротивления. В отношении среднего артериального давления различия в сравниваемых группах не отмечено. Это также распространялось и на применение дополнительных препаратов («Добутамин» и «Норадреналин»).

Данные по 94 последовательно зарегистрированным пациентам с КШ вследствие ОКСпСТ [61], которые были проспективно получены в двух Шведских регистрах, свидетельствуют о том, что применение «Левосимендана» никак не отражается на летальности. Более того, не было выявлено различий по количеству нежелательных явлений или длительности пребывания в стационаре среди пациентов, которые получали «Левосимендан» или лечились без него.

Другим потенциальным показанием для назначения «Левосимендана» считается транзиторный синдром апикального баллонирования левого желудочка (кардиомиопатия Такоцубо). На модели животных, имитирующей синдром Такоцубо [62], было показано, что «Левосимендан» способен восстанавливать функцию сердца при адреналин-индуцированной апикальной дисфункции. В серии наблюдений, включающей 13 последовательных пациентов с кардиомиопатией Такоцубо, Santoro и соавт. [63] выяснили, что применение «Левосимендана» было ассоциировано со значимым улучшением функции левого желудочка. С началом введения «Левосимендана» отмечалась быстрая регрессия симптоматики и признаков СН. Схожим образом, у пациентов с изолированным ПЖ кардиогенным шо-

ком «левосимендан» демонстрировал значительное улучшение гемодинамики [64].

В целом существующие исследования по применению «Левосимендана» при ОШН и КШ характеризуются недостаточной мощностью, чтобы делать выводы по влиянию данной лечебной стратегии на выживаемость. Однако, как уже отмечалось, существующие данные о благоприятном воздействии «Левосимендана» могут оправдывать его назначение при некоторых формах ОШН, а также при КШ, ассоциированных с ОКС.

Рекомендации панели экспертов по применению «Левосимендана» при ОШН/КШ, осложняющим ОКС

Показания

На основании доступных доказательств, следует рассматривать назначение «Левосимендана» при ОШН/КШ, осложняющим ОКС в зависимости от клинических проявлений. В качестве отправной точки для обсуждения были выбраны 4 класса сердечной недостаточности по Killip, однако I класс этой системы градации был исключен, поскольку в него попадают индивиды, не имеющие клинических признаков сердечной недостаточности. Пациенты, попадающие во II–IV классы, были распределены еще на четыре типа (см. табл.). Таблица содержит подробное описание медикаментозной терапии для каждого из этих типов после первоначального лечения, включая рекомендации по применению «Левосимендана». В целом, несмотря на то, что «Левосимендан» полезен у пациентов с систолическим АД >110 мм рт. ст. при совместном применении с β-адреноблокаторами и неадекватном диурезе после назначения диуретиков, его применение может быть также обосновано, если значение АДсис находится между 85 и 110 мм рт. ст., кроме того «Левосимендан» должен рассматриваться в качестве препарата выбора при КШ, как правило, в сочетании с норадреналином.

«Левосимендан» может заменять другие инотропные препараты или использоваться в комбинации с другими инотропными и вазопрессорными препаратами. После того как функция сердца пациента улучшается, становится возможным постепенное снижение и прекращение введения сопутствующих медикаментов. Наконец, важно рассматривать «Левосимендан» как более предпочтительный препарат в сравнении с другими адренергическими инотропными средствами в качестве препарата первой линии терапии у всех пациентов с ОКС+ОШН, которые хронически получали бета-адреноблокаторы и/или имеют сниженный темп диуреза после применения диуретиков.

Дозирование

В условиях ОШН/КШ мы рекомендуем введение со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч. Если необходимо более быстрое начало действия, в первые 60 минут можно использовать инфузию со скоростью 0,2 мкг/кг/мин. Было показано, что соотношение «риск-польза» при введении со скоростью 0,2 мкг/кг/мин остается благоприятным вплоть до 6 часов инфузии. Болюсного введения препарата следует избегать вследствие риска развития гипотензии.

Мониторинг

Гипотензия, хорошо известный побочный эффект «Левосимендана», особенно опасна у пациентов с

ОКС. Поэтому крайне важно осуществлять постоянный гемодинамический мониторинг. Мониторинг включает ЭКГ, артериальное давление, SaO₂, частоту сердечных сокращений, диурез, уровень калия и клиническое состояние. Необходимо проводить оценку функции основных органов (печень, почки, ментальный статус). При КШ требуется инвазивное измерение центрального венозного и артериального давления. Более того, с помощью катетера в легочной артерии возможно осуществлять полноценную оценку гемодинамических показателей, а мониторинг сатурации смешанной венозной крови отражает общую оксигенацию тканей в осложненных случаях. Поэтому при кардиогенном шоке рекомендуется катетеризация легочной артерии для мониторинга давления наполнения и сердечного выброса. Кроме того, СВ может быть определен неинвазивно с помощью эхокардиографии.

Мы придерживаемся общего правила, согласно которому, применение «Левосимендана» должно предпочтительно осуществляться опытными врачами.

Выводы

На основании существующих литературных данных и непосредственного клинического опыта члены группы экспертов согласились, что (1) инодилататор «Левосимендан» потенциально полезен при лечении острой сердечной недостаточности и/или кардиогенного шока, осложнивших течение ОКС, поскольку проявляет спектр определенных эффектов, включая положительное инотропное действие, восстановление желудочково-артериального сопряжения, повышение тканевой перфузии, антистанинг и противовоспалительный эффекты; (2) клинические исследования, оценивавшие применение «Левосимендана» при острой сердечной недостаточности и кардиогенном шоке, свидетельствуют об улучшении функции сердца, гемодинамических показателей и функции основных органов. Частота повторной госпитализации снижается; (3) нежелательные эффекты на фоне применения «Левосимендана», как правило, встречаются реже, чем при использовании других инотропов, инодилаторов или иноконстрикторов, (4) показания к применению «Левосимендана» зависят от наличия застоя, уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также от выраженности ишемии миокарда, (5) «Левосимендан» может использоваться как монотерапия или в комбинации с другими средствами, но (6) требует постоянного мониторинга вследствие риска развития гипотензии. Наконец, эксперты согласны с практическими рекомендациями относительно показаний, дозирования и мониторинга, как это описано табл. настоящего документа.

Вклад авторов: Трое специалистов из числа авторов (M.S.N., M.K. и P.P.) независимо выполнили предварительный поиск соответствующих публикаций. Все авторы активно участвовали в обсуждениях имеющихся литературных данных и подготовке текста рекомендаций, а также проверили рукопись перед подачей для публикации.

Декларация наличия/отсутствия финансовых интересов: данный проект не получал какой-либо финансовой поддержки, за исключением неограниченного образовательного гранта от компании «Орион Фарма» (Финляндия), предназначенного для покрытия логистических расходов, связанных с организацией согласительной конференции в Мюнхене 22 января 2016 г. Гости конференции приглас-

Таблица.

Варианты медикаментозного лечения у пациентов с ОСН/КШ и ОКС после исходной терапии^а

Класс Killip	II, хрипы, застой в легких		III, острый отек легких	IV, гипотензия или КШ
ОСН/КШ, уровень АД_{СИСТ}	АД_{СИСТ} > 110 мм рт. ст.	85 < АД_{СИСТ} < 110 мм рт. ст., ухудшение СН	85 < АД_{СИСТ} < 110 мм рт. ст., снижение	АД_{СИСТ} < 85 мм рт. ст., признаки периферической вазоконстрикции
Петлевые диуретики (например, фуросемид в/в)	+	+	+	+
Бета-блокаторы	продолжать	снизить дозировку или отменить	отменить ^б	отменить
Вазодилататор (например, нитраты)	+	+(первично)	+(первично)	-
Инотропы в/в (например, добутамин)	-	+(исходно)	+(в случае слабого ответа на стандартную терапию)	+(исходно)
Вазопрессоры в/в (например, норадреналин)	-	-(не первоначально)	-(не первоначально)	+(до достижения АД _{СИСТ} > 90 мм рт. ст., сочетать с инотропом или инодилататором)
Инодилататор в/в левосимендан	-/+ +(при совместном применении с б-блокаторами или при снижении диуреза несмотря на применение диуретиков)		+(когда АД _{СИСТ} > 90 мм рт. ст.; при гипотензии обдумайте введение жидкости или сочетайте с вазопрессором)	+(с вазопрессором)
ЭКМО, LVAD, (ВАБК ^с)		-	-	+(если СИ < 1,8 л/мин и нет ответа на стандартную терапию)

^а Мониторинг, жидкостная нагрузка, контроль аритмии, катетеризация сердца, включая ангиографию/ЧКВ. ^б Для контроля желудочковых нарушений ритма или ЧСС при ФП. ^с ВАБК не показана согласно недавним рекомендациям ESC по лечению ОКСпСТ, за исключением случаев развития механических осложнений. ОСН — острая сердечная недостаточность; КШ — кардиогенный шок; ОКС — острый коронарный синдром; ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; VLAD — устройство механической поддержки левого желудочка; СИ — сердечный индекс; АД_{СИСТ} — систолическое артериальное давление.

шались председателем М.С.Н. на основе наличия клинического опыта и научных публикаций, и не получали какого-либо вознаграждения. Р.Р. и М.К. являются сотрудниками компании «Орион Фарма».

Благодарности: Мы благодарим доктора J. Moser за редактирование рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Gheorghade, F. Zannad, G. Sopko, L. Klein, I.L. Piña, M.A. Konstam, et al., Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 112 (25) (2005) 3958–3968.
2. J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, A. Auricchio, M. Böhm, K. Dickstein, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 33 (14) (2012) 1787–1847.
3. H. Thiele, E.M. Ohman, S. Desch, I. Eitel, S. de Waha, Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 36 (20) (2015) 1223–1230.
2. Z. Papp, I. Édes, S. Fruhwald, S.G. De Hert, M. Salmenperä, H. Leppikangas, et al., Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of

- action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 159 (2) (2012) 82–87.
5. M.S. Nieminen, S. Fruhwald, L.M. Heunks, P.K. Suominen, A.C. Gordon, M. Kivikko, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel.* 5 (4) (2013) 227–245.
6. P. Pollesello, J. Parissis, M. Kivikko, V.P. Harjola. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol.* 209 (2016) 77–83.
7. V.S. Moiseyev, P. Pöder, N. Andrejevs, M.Y. Ruda, A.P. Golikov, L.B. Lazebnik, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 23 (18) (2002) 1422–1432.
8. S.G. Priori, W. Klein, J.P. Bassand, et al. Medical Practice Guidelines. Separating science from economics. *Eur Heart J.* 24 (21) (2003) 1962–1964.
9. M.S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein, H. Drexler, F. Follath, V.-P. Harjola, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 27 (22) (2006) 2725–2736.
10. T. Tarvasmäki, V.P. Harjola, M.S. Nieminen, K. Siirilä-Waris, J. Tolonen, H. Tolppanen, et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patients characteristics, management, and survival. *J Card Fail.* 20 (2014) 723–730.
11. L. Desta, T. Jernberg, I. Löfman, C. Hofman-Bang, I. Hagerman, J. Spaak, et al. Incidence, temporal trends, and

prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail.* 3 (3) (2015) 234–242.

12. V.P. Harjola, J. Lassus, A. Sionis, L. Køber, T. Tarvasmäki, J. Spinar, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 17 (5) (2015) 501–509.

13. L. De Luca, Z. Olivari, A. Farina, L. Gonzini, D. Lucci, A. Di Chiara, et al. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of patients with cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 17 (11) (2015) 1124–1132.

14. R.V. Jeger, D. Radovanovic, P.R. Hunziker, M.E. Pfisterer, J.C. Stauffer, P. Erne, et al. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Int Med.* 149 (9) (2008) 618–626.

15. D. Kolte, S. Khera, K.C. Dabhadkar, S. Agarwal, W.S. Aronow, R. Timmermans, et al. Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 117 (2016) 1–9.

16. A. Mebazaa, H. Tolppanen, C. Mueller, J. Lassus, S. DiSomma, G. Baksyte, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 42 (2) (2016) 147–163.

17. J. López-Sendón, E. López de Sá, Acute Heart Failure, in: J. López-Sendón, E. López de Sá. *Acute heart failure in the setting of acute coronary syndromes*, Springer London, 2008, pp 168–182.

18. F. Di Lisa. Mitochondrial contribution in the progression of cardiac ischemic injury. *IUBMB Life.* 52 (3-5) (2001) 255–261.

19. J.S. Forrester, G.A. Diamond, H.J. Swan. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 39 (2) (1977) 137–145.

20. J.S. Hochman. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 107 (24) (2003) 2998–3002.

21. J.D. Chantler, E.G. Lakatta, S.S. Najjar. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* (1985) 105 (4) (2008) 1342–1351.

22. J.A. Chirinos. Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment. *Artery Research.* 7 (1) (2013) 2–14.

23. K. Werdan, M. Ruß, M. Buerke, G. Delle-Karth, A. Geppert, F.A. Schöndube; German Cardiac Society; German Society of Intensive Care and Emergency Medicine; German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery; (Austrian Society of Internal and General Intensive Care Medicine; German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine; Austrian Society of Cardiology; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine; German Society of Preventive Medicine and Rehabilitation. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austria S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 109 (19) (2012) 343–351.

24. J. Nativi-Nicolau, C.H. Selzman, J.C. Fang, J. Stehlik. Pharmacological therapies for acute cardiogenic shock. *Curr Opin Cardiol.* 29 (3) (2014) 250–257.

25. S. Unverzagt, L. Wachsmuth, K. Hirsch, H. Thiele, M. Buerke, J. Haerting, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD009669.

26. G. Greenberg, E. Cohen, M. Garty, Z. Iakobishvili, A. Sandach, S. Behar, et al. Outcomes of acute heart failure associated with acute coronary syndrome versus other causes. *Acute Card Care* 13(2) (2011) 87–92.

27. R. Pirracchio, J. Parenica, M. Resche Rigon, S. Chevret, J. Spinar, J. Jarkovsky, et al. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PLoS One.* 8 (8) (2013) e71659.

28. A. Mebazaa, J. Parissis, R. Porcher, E. Gayat, M. Nikolaou, F.V. Boas, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med.* 37 (2) (2011) 290–301.

29. P. Pollesello, Z. Papp, J.G. Papp. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol.* 203 (2016) 543–548.

30. P. Kaheinen, P. Pollesello, J. Levijoki, H. Haikala. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 43 (4) (2004) 555–561.

31. H. Ukkonen, M. Saraste, J. Akkila, M.J. Knuuti, P. Lehtikainen, K. Nägren, et al. Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 61 (5) (1997) 596–607.

32. H. Ukkonen, M. Saraste, J. Akkila, J. Knuuti, M. Karanko, H. Tida, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in

congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 68 (5) (2000) 522–531.

33. P.S. Pagel, D.A. Hettrick, D.C. Wartler. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol.* 119 (3) (1996) 609–615.

34. G. Zemljic, M. Bunc, A.P. Yazdanbakhsh, B. Vrtovec. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Cardiac Fail.* 13 (6) (2007) 417–421.

35. G. Bragadottir, B. Redfors, S.E. Ricksten. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 41 (10) (2013) 2328–2335.

36. B. Redfors, G. Bragadottir, J. Sellgren, K. Swärd, S.E. Ricksten. Dopamine increases renal oxygenation: A clinical study in post-cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 54 (2010) 183–190.

37. M.B. Yilmaz, E. Grossini, J.C. Silva Cardoso, I. Édes, F. Fedele, P. Pollesello, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 27 (6) (2013) 581–590.

38. L.V. Zingman, A.E. Alekseev, D.M. Hodgson-Zingman, A. Terzic. ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection. *J Appl Physiol.* (1985) 103 (5) (2007) 1888–1893.

39. E.F. du Toit, A. Genis, L.H. Opie, P. Pollesello, A. Lochner. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol.* 154 (1) (2008) 41–50.

40. A. Hönisch, N. Theuring, B. Ebner, C. Wagner, R.H. Strasser, C. Weinbrenner. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic Res Cardiol.* 105 (2) (2010) 155–167.

41. S. Sonntag, S. Sundberg, L.A. Lehtonen, F.X. Kleber. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 43 (12) (2004) 2177–2182.

42. M. Tarkia, C. Stark, M. Haavisto, R. Kentala, T. Vähäsilta, T. Savunen, et al. Effect of levosimendan therapy on myocardial infarct size and left ventricular function after acute coronary occlusion. *Heart.* 102 (6) (2016) 465–471.

43. J. Levijoki, P. Pollesello, P. Kaheinen, H. Haikala. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 419 (2-3) (2001) 243–248.

44. M. Louhelainen, E. Vahtola, P. Kaheinen, H. Leskinen, S. Merasto, V. Kytö, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodelling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol.* 150 (7) (2007) 851–861.

45. M. Maytin, W.S. Colucci. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 96 (6A) (2005) 26G–31G.

46. A. Cohen-Solal, D. Logeart, B. Huang, D. Cai, M.S. Nieminen, A. Mebazaa. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 53 (2009) 2349–2348.

47. L. De Luca, P. Proietti, A. Celotto, C. Bucciarelli-Ducci, G. Benedetti, A. Di Roma, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 150 (3) (2005) 563–568.

48. L. De Luca, G. Sardella, P. Proietti, A. Battagliese, G. Benedetti, A. Di Roma, et al. Effects of levosimendan on left ventricular diastolic function after primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction: a Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 19 (2) (2006) 172–177.

49. T. Husebye, J. Eritsland, C. Müller, L. Sandvik, H. Arnesen, I. Seljeflot, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 15 (5) (2013) 565–572.

50. X. Wu, J. Wu, X. Yan, Y. Zhang. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a pilot study. *Cardiology.* 128 (2) 2014 202–208.

51. Z. Jia, M. Guo, Y.Q. Zhang, H.Q. Liang, L.Y. Zhang, Y. Song. Efficacy of intravenous levosimendan in patients with heart failure complicated by acute myocardial infarction. *Cardiology.* 128 (2014) 195–201.

52. A. Mebazaa, M.S. Nieminen, M. Packer, A. Cohen-Solal, F.X. Kleber, S.J. Pocock, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 297 (17) (2007) 1883–1891.

53. G. Landoni, G. Biondi-Zoccai, M. Greco, T. Greco, E. Bignami, A. Morelli, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 40 (2) (2012) 634–646.

54. G. Koster, J. Wetterslev, C. Gluud, J.G. Zijlstra, T.W. Scheeren,



I.C. van der Horst, et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 41 (2) (2015) 203-221.

55. J.T. Fuhrmann, A. Schmeisser, M.R. Schulze, C. Wunderlich, S.P. Schoen, T. Rauwolf, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 36 (8) (2008) 2257-2266.

56. M.J. García-González, A. Domínguez-Rodríguez, J.J. Ferrer-Hita, P. Abreu-González, Muñoz M.B. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 8 (7) (2006) 723-728.

57. A. Dominguez-Rodriguez, S. Samimi-Fard, M.J. Garcia-Gonzalez, P. Abreu-Gonzalez. Effects of levosimendan versus dobutamine on left ventricular diastolic function in patients with cardiogenic shock after primary angioplasty. *Int J Cardiol.* 128 (2) (2008) 214-217.

58. S. Samimi-Fard, M.J. García-González, A. Domínguez-Rodríguez, P. Abreu-González. Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 127 (2) (2008) 284-287.

59. M.A. Russ, R. Prondzinsky, A. Christoph, A. Schlitt, U. Buerke, G. Söffker, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan

treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 12 (2007) 2732-2739.

60. A. Christoph, R. Prondzinsky, M. Russ, M. Janusch, A. Schlitt, H. Lemm, et al. Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 10 (1) (2008) 49-57.

61. E. Omerovic, T. Råmunddal, P. Albertsson, M. Holmberg, P. Hallgren, J. Boren, et al. Levosimendan neither improves nor worsens mortality in patients with cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag.* 6 (2010) 657-663.

62. H. Paur, P. T. Wright, M.B. Sikkell, M.H. Tranter, C. Mansfield, P. O'Gara, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 126 (6) (2002) 697-706.

63. F. Santoro, R. Ieva, A. Ferraretti, V. Ienco, G. Carpagnano, M. Lodispoto, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther.* 31 (6) (2013) e133-e137.

64. M.A. Russ, R. Prondzinsky, J.M. Carter, A. Schlitt, H. Ebel, H. Schmidt, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 37 (2009) 3017-3023.

**International Journal of Cardiology,
№ 218 (2016), С. 150-157**