СИМДАКС® МОНОГРАФИЯ ПО ПРЕПАРАТУ

ОРИОН ФАРМА 2015

СИМДАКС®
левосимендан

Оглавление

Список сокращений

ОДСН	Острая декомпенсированная сердечная недостаточность
ОИМ	Острый инфаркт миокарда
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
AUC	Площадь под кривой
BNP	Мозговой натрийуретический пептид
АКШ	Аорто-коронарное шунтирование
цАМФ	Циклический аденозин монофосфат
БКК	Блокатор кальциевых каналов
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СН	Сердечная недостаточность
ДИ	Доверительный интервал
СИ	Сердечный индекс
СВ	Сердечный выброс
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ИК	Искусственное кровообращение
АИК	Аппарат искусственного кровообращения
CYP	Цитохром P450
ЭКМО	Экстракорпоральная мембранная оксигенация
КДО ЛЖ	Конечно-диастолический объем левого желудочка
ФВ	Фракция выброса
ESC	European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
КСО ЛЖ	Конечно-систолический объем левого желудочка
ПСЖ	Перфузия в слизистой желудка
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ВАБК	Внутриаортальная балонная контрпульсация
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
$K_{АТФ}$ канал	АТФ-зависимый калиевый канал
LCOS	Синдром низкого сердечного выброса
ЛС	Левосимендан
LVAD	Устройство для механической поддержки левого желудочка
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ГСЖ	Годы сохраненной жизни
$АД_{ср}$	Среднее артериальное давление
$ДЛА_{ср}$	Среднее давление в легочной артерии
МР	Митральная регургитация
НУЖТ	Неустойчивая желудочковая тахикардия
NT-proANP	N-концевой фрагмент предсердного натрийуретического пептида

NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона
NYHA	New York Heart Association (Нью Йоркская Ассоциация Кардиологов)
ДЗЛА	Давление заклинивания легочной артерии
ДЛА	Давление в легочной артерии
ДЗЛК	Давление заклинивания легочных капилляров
ФДЭ	Фосфодиэстераза
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПОИТ	Педиатрическое отделение интенсивной терапии
ЧКВ	Чрезкожное коронарное вмешательство
СЛС	Сопротивление легочных сосудов
ЖЭ	Желудочковая экстрасистолия
ПК	Почечный кровоток
СР	Соотношение рисков
ПВД	Почечное венозное давление
СДПЖ	Систолическое давление в правом желудочке
ОКС	Острый коронарный синдром
STEMI	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
СВЭ	Суправентрикулярная экстрасистолия
IIS	Клиническое исследование, инициированное непосредственно исследователем/исследователями
ФК	Функциональный класс
МВ КФК	МВ фракция креатинфосфокиназы

Аббревиатуры исследования

ALARM-HF	Международное Обзорное Исследование Стандартного Лечения Острой Сердечной Недостаточности
CONSENSUS	Совместное Северо-Скандинавское Исследование Выживаемости при Использовании Эналаприла
COPERNICUS	Проспективное Рандомизированное Исследование Общей Выживаемости при Использовании Карведилола
LIDO	Сравнительное Исследование Инфузий Левосимендана и Добутамина
REVIVE I и II	Рандомизированное Многоцентровое Исследование Внутривенного Применения Левосимендана I и II
RUSSLAN	Рандомизированное Исследование Безопасности и Эффективности Левосимендана у Пациентов с Левожелудочковой Недостаточностью после Острого Инфаркта Миокарда
SURVIVE	Выживаемость Пациентов с Острой Сердечной Недостаточностью при Необходимости Внутривенной Инотропной Поддержки

Левосимендан, ключевые аспекты

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Левосимендан (СИМДАКС®) представляет собой сенситизатор кальция, который был разработан для внутривенного использования у госпитализированных пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН). Эффективность и хорошая переносимость препарата СИМДАКС® была доказана в крупных, широкомасштабных исследованиях у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью (СН). По состоянию на сентябрь 2015 года СИМДАКС® был использован у более чем 1 000 000 больных по всему миру.

Клинические исследования у пациентов с СН показывают, что СИМДАКС® :

- Улучшает гемодинамику[1-3] без значимого повышения потребления кислорода.[4,5]
- Уменьшает симптомы острой сердечной недостаточности.[1,2,6,7]
- Улучшает профиль нейрогормонов.[6-8]
- Оказывает длительный эффект (7-14 дней) за счет активного метаболита.[8,9]
- Эффективность препарата улучшается при совместном применении с бета-блокаторами [1,10]

СИМДАКС® хорошо переносится, не было сообщений о каких либо серьезных взаимодействиях с другими препаратами, используемыми при СН, потому что:

- Обладает хорошим и предсказуемым профилем безопасности.[1-3,7]
- Не вызывает нарушения диастолической функции.[11,12]
- Защищает миокард и улучшает перфузию тканей, сводя к минимуму повреждение тканей во время хирургических вмешательств и при реперфузии.[4, 11, 107, 136]
- Не оказывает отрицательного влияния на выживаемость.[1,7,13-16]

Тройной механизм действия препарата СИМДАКС® - это:

- Повышение сердечной сократимости благодаря сенситизации тропонина С к кальцию.[17-20]
- Вазодилатация вследствие открытия калиевых каналов гладкой мускулатуры сосудов.[21-24]
- Кардиопротекция благодаря открытию калиевых каналов митохондрий .[25-27]

Клинико-экономический анализ показал, что СИМДАКС® является экономически-эффективным препаратом у пациентов с ОДСН.[28-30]

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СИМДАКС® (левосимендан) показан для краткосрочного лечения острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности при неэффективности стандартной терапии, а также в случаях, когда инотропная поддержка необходима. Для детальной информации обратитесь к инструкции по медицинскому применению.

ПРИМЕНЕНИЕ В ДРУГИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ОБЛАСТЯХ

Сердечно-сосудистая хирургия

Применение левосимендана в кардиохирургии изучалось в четырех исследованиях, спонсированных компанией Орион и в многочисленных исследованиях, инициированных непосредственно исследователем/исследователями (IIS). Результаты этих исследований показали положительные гемодинамические и кардиопротективные свойства препарата с благоприятным влиянием на клинические исходы.

Повторное применение

Недавние исследования уровня IIS и "случай-контроль" свидетельствуют о благоприятных долгосрочных эффектах повторного применения левосимендана на гемодинамические параметры, уровень нейрогормонов, маркеры воспаления и клинические исходы у пациентов с тяжелой хронической СН.

Другие клинические состояния

В небольших исследованиях уровня IIS, получены предварительные положительные результаты применения левосимендана при состояниях, требующих инотропной поддержки, таких как правожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, септический шок и другие состояния.

Введение

Данная монография основывается на регистрационных исследованиях, посвященных внутривенному использованию левосимендана (СИМДАКС®). Большинство исследований были проведены у пациентов с ОДСН и в меньшей степени у пациентов с ЛЖ недостаточностью вследствие острого инфаркта миокарда (ОИМ), кардиохирургических операций, а также у некардиохирургических пациентов с СН. Клиническая программа исследований включает около 3500 пациентов.

Кроме того, левосимендану была дана оценка во многих клинических исследованиях независимыми исследователями по всему миру. В последнее время эти исследования уровня IIS и мета-анализы фокусировались в основном на периоперационном применении и на повторном введении левосимендана у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Кроме того, опубликованы менее крупные исследования, проведенные в иных клинических условиях. Результаты этих исследований также представлены в данной монографии.

Регистрационное свидетельство препарату СИМДАКС® впервые было предоставлено в 2000 году в Швеции. В настоящее время, СИМДАКС® обладает регистрационным свидетельством в более чем 50 странах по всему миру, при этом установлено, что на сентябрь 2015 года более 1 000 000 пациентов получили инфузию препарата СИМДАКС® в рамках рутинной клинической практики.

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) - это острое и опасное для жизни состояние. Уровень госпитальной летальности варьирует в зависимости от типа СН: при кардиогенном шоке достигает 40-60% случаев, но менее 10% - при других состояниях.[31] Невозможно рекомендовать какой-либо единственный или простой лечебный протокол для острой сердечной недостаточности в связи с широким диапазоном причин, лежащих в основе эпизода декомпенсации.

Для лечения острой сердечной недостаточности используется множество препаратов, при этом данных клинических исследований недостаточно и их применение носит в основном эмпирический характер.[32] В/в диуретики и вазодилататоры составляют основу лечения ОДСН и, обычно, их применение приводит к быстрому купированию симптомов.[33] В настоящее время в рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ESC)[33] по лечению ОДСН содержится указание применять инотропные препараты и вазопрессоры в качестве терапии резерва у пациентов с настолько выраженным снижением сердечного выброса, что это приводит к нарушению перфузии жизненно-важных органов. В связи с указаниями на негативное влияние в отношении выживаемости их использование рекомендовано только в наиболее тяжелых ситуациях, при этом инотропные препараты необходимо отменять сразу после восстановления адекватной органной перфузии и/или уменьшения застойных явлений.

Сходным образом в Американских рекомендациях по ведению сердечной недостаточности[34] (рекомендации класса I) предлагается использовать инотропные препараты в качестве краткосрочного лечения пациентов с кардиогенным шоком до момента начала радикальной терапии или нормализации состояния (выявление причины и устранение провоцирующего фактора), а также считается, что их применение обоснованно (рекомендации класса IIb) у госпитализированных пациентов с подтвержденной тяжелой систолической дисфункцией, имеющих низкое артериальное давление и значительно сниженный сердечный выброс, недостаточный для поддержания системной перфузии и сохранения функции органов.

В следующей таблице представлены препараты, которые в настоящее время используются для лечения ОДСН, а также риски/побочные эффекты, ассоциированные с их применением.

Таблица 1. Традиционные препараты при ОДСН: Показания/побочные эффекты

	Показания	**Риски / побочные эффекты**
Морфин	Тревожность, боль в груди	Угнетение дыхания, тошнота
Петлевые диуретики: -в/в фуросемид	Признаки задержки жидкости	Гипотензия, гипокалиемия, нарушение функции почек
Вазодилататоры: -нитраты -нитропруссид	Дилатация вен и артерий -> уменьшение одышки	Гипотензия Развитие устойчивости (нитраты) Токсичные метаболиты (нитропруссид)
Инотропные средства: -добутамин -ингибиторы ФДЭ (милринон)	Кардиогенный шок или отек легких, не отвечающие на терапию первой линии	Ишемия миокарда, аритмии, потенциальное увеличение летальности
Вазопрессоры: -допамин -норадреналин	Кардиогенный шок, не отвечающий на инотропные препараты и нагрузку объемом	Сходно с инотропными средствами

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

Левосимендан, (-)-(R)-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил) фенил]гидразоно]пропандинитрила, принадлежит к кальциевым сенситизаторам, новому классу препаратов. Структурная формула левосимендана представлена на рис. 1. Левосимендан умеренно липофилен и имеет молекулярный вес 280,3. Является слабой кислотой с pKa 6,3. Левосимендан в дистиллированной воде и фосфатном буфере (pH 8) обладает плохой растворимостью (0,04 мг/мл и 0,9 мг/мл, соответственно). Растворимость в этаноле составляет 7,8 мг/мл и поэтому лекарственная форма левосимендана (2,5 мг/мл, концентрат для инфузии) представляет собой спиртовой раствор.[35]

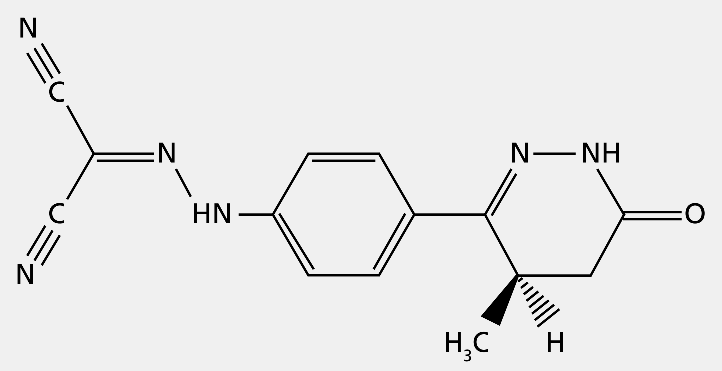


Рисунок 1.Структурная формула левосимендана.

Фармакология

ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Левосимендан (ЛС) имеет три ключевых механизма действия:[36,37] Сенситизация к кальцию[17, 18, 37-39] и открытие калиевых аденозин трифосфат-зависимых каналов ($K_{АТФ}$ каналов) как в сарколемме гладкомышечных клеток сосудов,[21-24] так и в митохондриях кардиомиоцитов.[26,27,40]

1. Сенситизация (повышение чувствительности) к кальцию путем селективного связывания ЛС с насыщенным кальцием сердечным тропонином C[19,20,41-44], повышает силу сокращения кардиомиоцитов[38,45-47] без влияния на релаксацию.[18, 48]

2. Открытие $K_{АТФ}$ каналов гладкомышечных клеток сосудов[21,22] вызывает как артериальную[49], так и венозную вазодилатацию[22], а также улучшает циркуляцию в коронарных артериях.[23,50]

3. За счет открытия $K_{АТФ}$ каналов митохондрий кардиомиоцитов[40] достигается кардиопротективное действие в ситуациях, когда сердце находится в состоянии ишемии/реперфузии.[26,27,51-54]

Посредством сенситизации к кальцию левосимендан улучшает сердечную сократимость при сердечной недостаточности без влияния на мышечную электрофизиологию.[17] Открытие $K_{АТФ}$каналов в гладкомышечных клетках сосудов, опосредованное левосименданом, приводит к улучшению оксигенации миокарда.[53,55,56]

Так как левосимендан усиливает сокращение миофибрилл за счет увеличения их чувствительности к кальцию, а не за счет повышения уровня внутриклеточного кальция,[57,58] его действие не приводит к повышению потребности миокарда в кислороде,[4,56,59,60] к ишемии[53,54,61,62] или развитию привыкания[9], как это иногда происходит при использовании традиционных препаратов для ОДСН.

Таким образом, механизм действия левосимендана включает три клинически значимых аспекта, специфичных для сердечно-сосудистой системы; левосимендан воздействует на сократительный аппарат кардиомиоцитов, гладкую мускулатуру сосудов и на митохондрии кардиомиоцитов через независимые, но дополняющие друг друга, механизмы.

Сенситизация к кальцию

Сердечная мышца представлена кардиомиоцитами, характеризующихся поперечно-полосатой структурой: каждая клетка содержит миофибриллы с актиновыми и миозиновыми филаментами, которые формируют сократительный аппарат. Актиновые филаменты связаны с регуляторными белками тропомиозином и тропонином; последний представляет собой комплекс из трех меньших белков (TnC, TnI и TnT) (Рис. 2).

Когда концентрация внутриклеточного Ca^{2+} возрастает, происходит насыщение тропонина С кальцием, что и вызывает сокращение. Когда кальций вымывается из цитоплазмы, свободный от Ca^{2+} тропонин С позволяет саркомеру расслабиться.

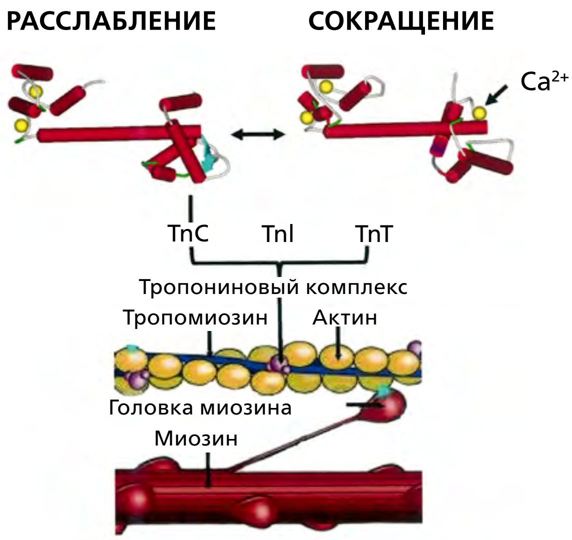


Рисунок 2. Роль тропонина С в механизме сокращения

Левосимендан селективно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С (Рис. 3).[19,20, 41-44,63]

Связываясь с тропонином С и стабилизируя комплекс тропонин С -Ca^{2+}, левосимендан повышает чувствительность миофиламентов и облегчает формирование поперечных актин-миозиновых связей.[18,19,37] Сенситизация к кальцию была продемонстрирована левосименданом во многих моделях in vitro, начиная с изучения препаратов оголенных волокон до изолированного сердца.[17,23, 38, 45, 47, 57-59, 63-66] Левосимендан обладает положительным инотропным действием как в здоровых моделях[67,68,] так и в моделях с сердечной недостаточностью.[69,70]

Образование комплекса тропонин С-Ca^{2+} с левосименданом является кальций-зависимым[17,18,63] процессом, поэтому увеличение чувствительности к кальцию происходит только, когда концентрация внутриклеточного кальция повышена. Результатом такого уникального свойства левосимендана является увеличение сократительной силы во время систолы, когда концентрация внутриклеточного кальция повышается. Важно отметить, что левосимендан не ухудшает релаксацию во время диастолы, когда концентрация внутриклеточного кальция снижается[18,64], при этом он даже способствует её улучшению.[48] Было также показано, что левосимендан значительно увеличивает сократимость уже при незначительном повышении внутриклеточного кальция, даже у полосок миокарда желудочка, полученных от сердца человека в терминальной стадии сердечной недостаточности.[37,58] Клиническое значение данного наблюдения состоит в том, что левосимендан не повышает потребления энергии[5,56,59,71, 72] и обладает низким проаритмогенным потенциалом.

Другие препараты, показавшие способность улучшать сердечный выброс, такие как милринон, обладают отличными от левосимендана механизмами действия.[18] В действительности, милринон повышает сократимость миокарда, но осуществляет это, влияя на внутриклеточные концентрации кальция, тем самым повышая потребление энергии и вероятность аритмии.[74,75]

Сенситизация к кальцию под действием левосимендана повышает сократимость миокарда

- Без повышения уровня внутриклеточного кальция[57,58]
- Без повышения потребления кислорода[5,56,59,71, 72]
- Без влияния на сердечный ритм[51,61, 73] и релаксацию[18,64,76]

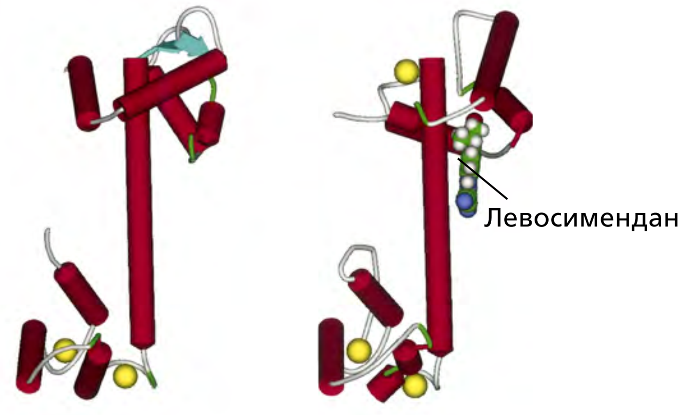


Рисунок 3. Левосимендан селективно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С

Открытие $K_{АТФ}$ каналов в гладкомышечных клетках сосудов

Вазодилатация, опосредованная левосименданом, является результатом открытия $K_{АТФ}$ каналов; при этом снижается преднагрузка и постнагрузка и улучшается снабжение миокарда кислородом. Вазодилатация, вызванная левосименданом, происходит в артериальном[21] и венозном[22] русле и в коронарных артериях.[23] Открытие $K_{АТФ}$ каналов так же наблюдается в миоцитах желудочков, что способствует защите ишемизированного миокарда.[77]

Открытие $K_{АТФ}$ каналов в препаратах артерий, вен и коронарных артерий[78], обусловленное левосименданом, было продемонстрировано как электрофизиологически[21], так и фармакологически.[23] Также было показано, что венодилатирующий эффект левосимендана проявлялся на моделях воротной вены, суженной норадреналином, и большой подкожной вены ноги, суженной серотонином, за счет открытия $K_{АТФ}$ каналов. Кроме того, некоторые фармакологические наблюдения указывают на то, что левосимендан может открывать кальций-зависимые калиевые каналы артерий и вен[79], а также потенциал-зависимые калиевые каналы коронарных артерий.[80]

На основании описанных выше исследований складывается впечатление, что левосимендан предпочтительно стимулирует $K_{АТФ}$ каналы в небольших резистивных сосудах (сосуды сопротивления).[24] А в крупных приносящих сосудах вазодилатация, в основном, опосредована открытием потенциал-, а также кальций-зависимых калиевых каналов.

Открытие $K_{АТФ}$ каналов в митохондриях кардиомиоцитов

За счет открытия митохондриальных аденозин-трифосфат-зависимых калиевых (мито$K_{АТФ}$) каналов,[40] левосимендан защищает сердце от ишемии и реперфузионного повреждения.[26,27,51-53,73] Левосимендан способен предупреждать или ограничивать апоптоз миоцитов за счет активации мито$K_{АТФ}$

каналов, что может обеспечивать протекцию кардиомиоцитов как во время эпизодов острой сердечной недостаточности[26,81-86], так и при хронической сердечной недостаточности.[87,88]

Результаты дополнительных исследований *in vitro*

Исследования *in vitro* указывают на то, что левосимендан является высоко селективным ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ) III по сравнению с другими изоэнзимами ФДЭ.[38] Но для повышения внутриклеточного уровня циклического аденозин монофосфата (цАМФ) ингибирования только ФДЭ III недостаточно.[58] Отсюда следует, что данный механизм вносит незначительный вклад в процесс улучшения сократимости и вазодилатации в модели изолированного сердца морской свинки[37,47,89] и, вероятно по этой же причине - в клинической практике. Было показано, что инотропное действие левосимендана не может быть блокировано ингибитором протеинкиназы[47], что характерно для других ингибиторов ФДЭ. Для повышения уровня цАМФ и внутриклеточного кальция необходимо одновременное ингибирование ФДЭ III и ФДЭ IV, что свойственно неселективным ингибиторам ФДЭ (таким как эноксимон и милринон).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Общая фармакокинетика

Перед экскрецией левосимендан в значительной мере метаболизируется. Основным путем является конъюгация с глутатионом с образованием неактивных метаболитов. Второстепенным путем (примерно 6% от общей дозы левосимендана) является восстановление в кишечнике до промежуточного метаболита (OR-1855), который в дальнейшем ацетилируется до активного метаболита OR-1896.[90] У экспериментальных животных и людей левосимендан выделяется в конъюгированном виде с мочой и фекалиями. Неизмененный левосимендан выявляется лишь в следовом количестве.[91,92] Метаболизм левосимендана показан на Рисунке 4.

На доклинических моделях было показано, что метаболит OR-1896 сохраняет гемодинамические и фармакологические свойства сходные с активной молекулой левосимендана.[24,38,68,93,94]

Терминальный период полувыведения ($t_{1/2el}$) левосимендана составляет около 1 часа как у здоровых людей, так и у пациентов с сердечной недостаточностью (Таблица 2), и поэтому он быстро исчезает из циркуляции после того, как инфузия остановлена. Левосимендан значительно связывается с белками плазмы крови (97-98%).[92,95] Плазменная концентрация левосимендана возрастает пропорционально дозе.[96,97]

Среднее время полувыведения для метаболитов левосимендана OR-1855 и OR-1896 составляет примерно 80 часов, при этом они связаны с белками плазмы приблизительно на 40% (таблица 2).[97,98] Временные кривые концентраций левосимендана и метаболитов показаны на рисунке [5].

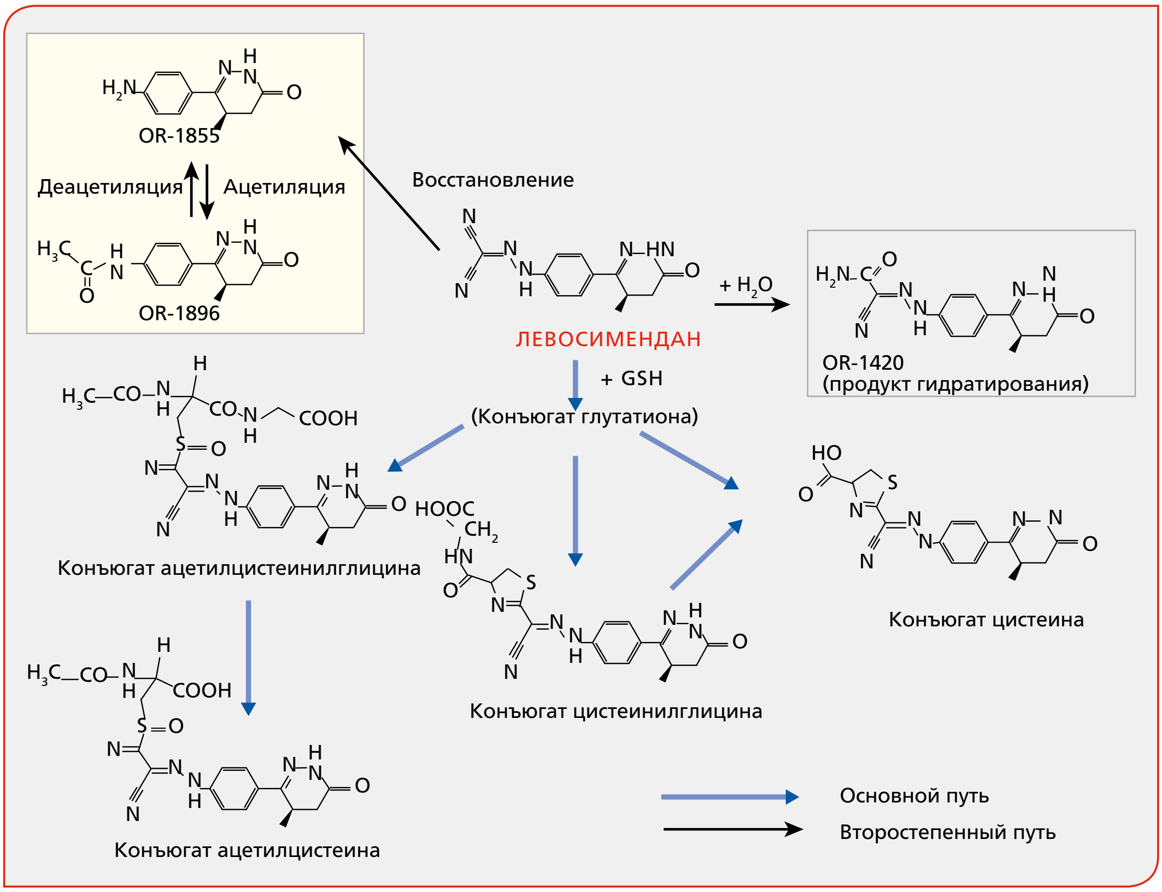


Рисунок 4. Метаболизм левосимендана

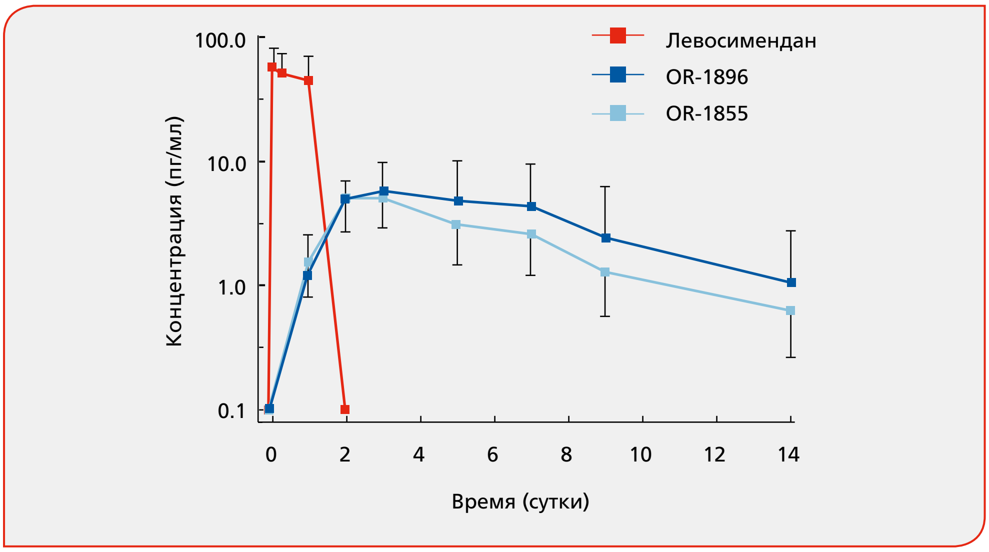


Рисунок 5. Плазменные концентрации левосимендана, OR-1855 и OR-1896 после 24-часовой инфузии левосимендана со скоростью 0,2 мкг/кг/мин у пациентов с сердечной недостаточностью NYHA III-IV (средние значения ± ст.от.).[8]

Таблица 2. Показатели фармакокинетики левосимендана и его активного метаболита OR-1896 у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК NYHA.[97-99]

Показатель	Левосимендан	Метаболит OR-1896
$t_{1/2el}$(ч)	1,1 - 1,4	77,4 - 81,3
$КЛ_{общ}$(л/ч/кг)	0,18 - 0,22	na
V_c (л/кг)	0,33 - 0,39	na
Связывание с белками (%)	97	42

$t_{1/2el}$= терминальный период полувыведения, $КЛ_{общ}$= общий клиренс, V_c = объем распределения на основании площади под кривой (AUC),na = не оценивался.

Активность фермента, ответственного за ацетилирование, N-ацетилтрансферазы, зависит от конкретного индивида. В большинстве белых популяций в Европе и Северной Америке 40 - 70% представителей являются медленными ацетиляторами, тогда как большинство азиатских популяций имеют только 10 - 30% медленных ацетиляторов.[100] Ацетиляторный статус пациента влияет на фармакокинетику метаболитов левосимендана, но не исходного препарата. У быстрых ацетиляторов уровни OR-1896 были значительно выше, а OR-1855 значительно ниже; у медленных ацетиляторов наблюдалась обратная картина. Однако, влияние на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, давление заклинивания легочных капилляров и сердечный выброс были одинаковыми у двух типов ацетиляторов. Данное наблюдение объясняется либо тем, что оба метаболита активны в человеческом организме, либо тем, что разница концентраций OR-1896 в исследовании была слишком мала, чтобы вызывать различные гемодинамические ответы.[101]

Фармакокинетика в особых популяциях

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика левосимендана не отличается в зависимости от возраста, этнической группы (белые и афроамериканцы) и пола.[102] Тем не менее, этот же самый анализ выявил зависимость объема распределения и общего клиренса от веса.

Фармакокинетический профиль левосимендана у детей с врожденными заболеваниями сердца сходен с таковым у взрослых пациентов при использовании однократного внутривенного болюса левосимендана (12 мкг/кг).[103] Исследование, проведенное Pellicer и соавт., в котором применялась более длительная инфузия левосимендана показало, что метаболиты (OR-1855 и OR-1896), которые образуются у взрослых, также образовывались и у новорожденных.[104]

Фармакокинетика левосимендана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или на хроническом гемодиализе такова, что элиминация метаболита

OR-1896 удлинялась в 1,5 раза по сравнению со здоровыми субъектами, при этом воздействие метаболитов (площадь под кривой [AUC]) было на 170% больше.[105] Несмотря на это, не было обнаружено клинически значимой разницы в фармакокинетике препарата. Метаболиты диализировались, но исходный препарат не проникал в диализат. Это можно объяснить тем фактом, что по сравнению с исходным препаратом метаболиты меньше связаны с белками.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью элиминация метаболита OR-1896 так же удлинялась в 1,5 раза, но воздействие метаболитов на организм существенно не менялось.[106] При печеночной недостаточности, так же как и при почечной, фармакокинетика левосимендана не была изменена.

У кардиохирургических пациентов образование метаболитов OR-1855 и OR-1896 происходило несколько позже по сравнению с пациентами с хронической сердечной недостаточностью. При хронической сердечной недостаточности пиковые концентрации метаболитов достигались через 2-4 дня после начала инфузии,[98] тогда как у пациентов, подвергающихся операции на сердце, через 6 дней.[107] Причина не вполне ясна, но может быть обусловлена началом терапии после предоперационного голодания и использования антибиотиков широкого спектра действия. Представленные ситуации предрасполагают к снижению популяции кишечных бактерий, вовлеченных в ацетилирование левосимендана, что приводит к снижению/отсрочке образования метаболитов OR-1855 и OR-1896. Равновесные плазменные концентрации исходного препарата были в некоторой степени ниже у кардиохирургических пациентов по сравнению с теми, кто страдал хронической сердечной недостаточностью с AUC на 14% ниже при такой же дозировке (приблизительно 1200 против 1400 ч х нг/мл, соответственно).

Взаимодействия

Доклинические данные свидетельствуют о том, что цитохром P450 (CYP) не играет какой либо роли в метаболизме левосимендана или его метаболитов OR-1855 и OR-1896 (см. Инструкцию по медицинскому применению).

Было проведено несколько исследований по клиническому взаимодействию левосимендана. В исследованиях по фармакокинетическому взаимодействию между левосименданом, назначенным внутривенно или внутрь, и итраконазолом,[95] варфарином,[108] каптоприлом,[109] изосорбидом мононитратом[110] или алкоголем,[111] не было выявлено значимого изменения фармакокинетики левосимендана. Кроме этого, исследования, проведенные с фелодипином[112] и карведилолом[113], также не выявили значимых гемодинамических и фармакокинетических взаимодействий.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Гемодинамика

Гемодинамические эффекты левосимендана подробно описаны в разделе

"Гемодинамика", начиная со страницы 22. Вкратце, левосимендан вызывает дозозависимое повышение сердечного выброса, ударного объема и частоты сердечных сокращений, при этом снижает давление заклинивания легочных капилляров, среднее артериальное давление, среднее давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии и общее периферическое сопротивление.[3] Данные эффекты реализуются через минуты, если применяется нагрузочная доза.[114] Нет признаков развития привыкания даже при продолжительной инфузии вплоть до 48 часов.[9] Благодаря образованию активного метаболита гемодинамические эффекты сохраняются несколько дней после прекращения инфузии левосимендана.[8]

Потребление энергии и кислорода миокардом

Благоприятное влияние левосимендана на гемодинамику не сопряжено с каким-либо значимым повышением потребления энергии миокардом, что стало очевидно благодаря использованию динамической позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью (III-IV ФК NYHA) (Рис. 6).[5] Пациенты получали левосимендан (нагрузочная доза 18 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией в течение примерно 5 часов со скоростью 0,3 мкг/кг/мин) и плацебо перекрестным способом. Не смотря на то, что левосимендан повышал как сердечный выброс, так и ударный объем, потребление кислорода миокардом оставалось неизменным.

Аналогичным образом, болюсы 8 мкг/кг или 24 мкг/кг не повышали потребление кислорода миокардом у пациентов после операции, при этом функция сердца улучшалась значительно.[4]

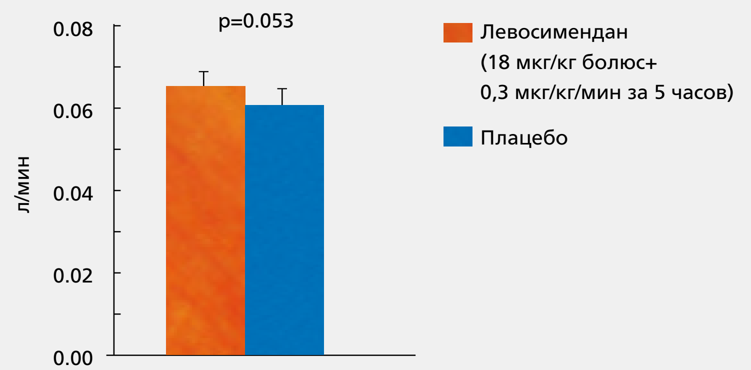


Рисунок 6. Потребление кислорода миокардом у пациентов с сердечной недостаточностью.[5]

Анти-станнинг эффект

Левосимендан обладает анти-станнинг эффектом. Это было показано в рандомизированном, двойном слепом исследовании, проведенном у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым было проведено чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ).[11] Пациенты получали левосимендан 24 мкг/кг в виде болюса (n=16) или плацебо (n=8) через 10 минут после успешно завершенного ЧКВ. Исследование показало, что левосимендан улучшал функцию оглушенного миокарда, что подтверждалось значительным снижением числа гипокинетичных сегментов в стенке левого желудочка (-2,4) по сравнению с плацебо (где было повышение до 0,8, p=0,016).

Диастолическая функция

Это же исследование показало, что при использовании левосимендана диастолическая функция не ухудшалась; отношение конечно-диастолического давления к объему и податливость камер во время поздней диастолы изменялись сходным образом как при назначении левосимендана, так и плацебо. Кроме того, показатель изоволюмического расслабления (Tau) улучшался в группе с левосименданом и ухудшался в группе с плацебо, что говорит об улучшении диастолической функции. Сходные данные были получены в исследовании, в котором использовались интракоронарные инфузии.[12] Десять пациентов с сердечной недостаточностью получали две дозы интракоронарного введения левосимендана без системного воздействия (3,75 и 12,5 мкг/мин и декстрозу [контроль] в виде болюсов). В этом исследовании Tau улучшалось при более высокой дозе, но оставалось неизменным при более низкой дозе левосимендана. Левосимендан также повышал +dP/dt левого желудочка в зависимости от дозы при различной навязанной частоте сердечных сокращений, что указывает на прямое улучшение сократимости под влиянием левосимендана.

Применение при острой сердечной недостаточности

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

Программа, посвященная нормативной клинической разработке левосимендана, включает около 3500 пациентов. Дизайн наиболее важных исследований описан в следующих разделах и суммирован в Таблице 3.

Исследование оптимальной дозировки (ранжирование доз): диапазон суточных терапевтических доз левосимендана был установлен в плацебо контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах с участием 151 пациента со стабильной (преимущественно III ФК NYHA) сердечной недостаточностью ишемического генеза. Левосимендан вводили в виде внутривенной 24-часовой инфузии в дозах от 0,05 до 0,6 мкг/кг/мин.[3]

Таблица 3. Ключевые исследования с левосименданом.

Исследование	N (общее/ ЛС)	Доза (мкг/кг/ мин), время инфузии ЛС (ч)[a]	Препарат сравнения	Диагноз/ класс по NYHA	Первичная конечная точка
Ранжиро-вание дозы	151/95	0.05-0.6; 24	Плацебо/ добутамин	ХСН/III	Инвазивная гемодинамика
Исследование эскалации дозы	146/98	0.1-0.4; 24 или 48	Плацебо	ХСН/III-IV	Инвазивная гемодинамика
LIDO	203/103	0.1-0.2; 24	Добутамин	ХСН/(III)-IV	Инвазивная гемодинамика
RUSSLAN	504/402	0.1-0.4; 6	Плацебо	После ОИМ/IV	Безопасность
REVIVE I	100/51	0.1-0.2; 24	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная
REVIVE II	600/299	0.1-0.2; 24	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная
SURVIVE	1327/664	0.1-0.2; 24	Добутамин	ХСН/IV	Летальность

[a] Во всех исследованиях нагрузочная доза (3-36 мкг/кг) предшествовала непрерывной инфузии.

ЛС = левосимендан, ОИМ= острый инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Исследование эскалации дозы: в плацебо контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах изучали принудительное титрование, продолжение или прекращение приема левосимендана у 146 пациентов, госпитализированных с декомпенсированной сердечной недостаточностью (III или IV ФК NYHA) вследствие поражения коронарных артерий или дилатационной кардиомиопатии. Левосимендан вводили в виде внутривенной инфузии в дозах от 0,1 до 0,4 мкг/кг/мин. Исследование было разделено на три фазы. В первые 6 ч повышаемые дозы левосимендана (n=98) сравнивали с плацебо (n=48). С 6 до 24 ч пациенты группы левосимендана продолжали получать исследуемый препарат в виде неослепленной инфузии. На 24-м часу оставшиеся пациенты были рандомизированы в группу продолжения введения левосимендана (группа продолжения введения левосимендана) или плацебо (группа прекращения введения левосимендана), которые вводились с двойным ослеплением до достижения 48 часов.[2,9]

Исследование LIDO: Левосимендан сравнивали с добутамином в двойном слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах у 203 пациентов с сердечной недостаточностью ишемической или неишемической этиологии со сниженным сердечным выбросом, которые нуждались в катетеризации правых отделов сердца и внутривенном введении инотропного препарата. Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали лечение в виде 24-часовой внутривенной инфузии препарата в дозах от 0,1 до 0,2 мкг/кг/мин.[1]

Исследование RUSSLAN: безопасность левосимендана при левожелудочковой недостаточности, осложнившей течение острого инфаркта миокарда, изучали в плацебо контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании RUSSLAN в параллельных группах у 504 пациентов, включенных в исследование в течение 5 дней после инфаркта миокарда.[13] Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали лечение в виде 6-часовой внутривенной инфузии препарата в дозах от 0,1 до 0,4 мкг/кг/мин. Инвазивные исследования гемодинамики в этой работе не проводили.

Два исследования REVIVE: в исследованиях REVIVE I и REVIVE II оценивали влияние левосимендана на тяжесть симптомов сердечной недостаточности по комбинированной конечной точке. Два этих исследования представляли собой рандомизированные, двойные слепые, плацебо контролируемые исследования в параллельных группах с участием пациентов с ОДСН. Дизайн пилотного исследования REVIVE I (n=100) позволял оценить приемлемость конечной точки[6]; REVIVE II (n=600) представляло собой исследование III фазы.[6] Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали 24-часовую внутривенную инфузию в дозах от 0,1 до 0,2 мкг/кг/мин. Оба исследования в основном проводились в США. Дизайн исследования REVIVE II показан на Рисунке 7.

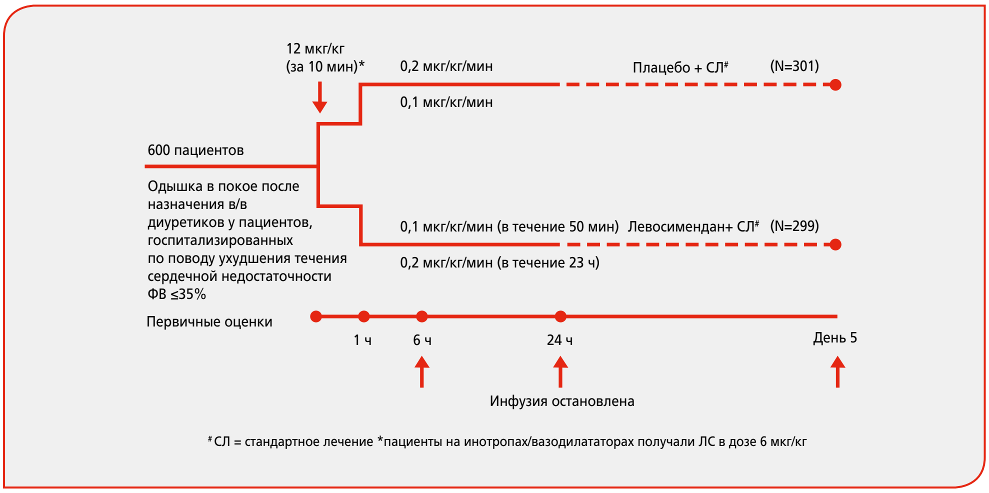


Рисунок 7. Дизайн исследования REVIVE II

Исследование SURVIVE: исследование SURVIVE являлось двойным слепым, рандомизированным исследованием в параллельных группах, включавшим 1327 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией, в котором сравнивали влияние левосимендана и добутамина на летальность. Пациенты, рандомизированные в группу левосимендана, получали лечение в виде 24-часовой внутривенной инфузии препарата в дозах от 0,1 до 0,2 мкг/кг/мин.[7] Дизайн исследования представлен на Рисунке 8.

ГЕМОДИНАМИКА

Левосимендан вызывает значимое дозозависимое увеличение сердечного выброса (Рис. 9), ударного объема и частоты сердечных сокращений, а также

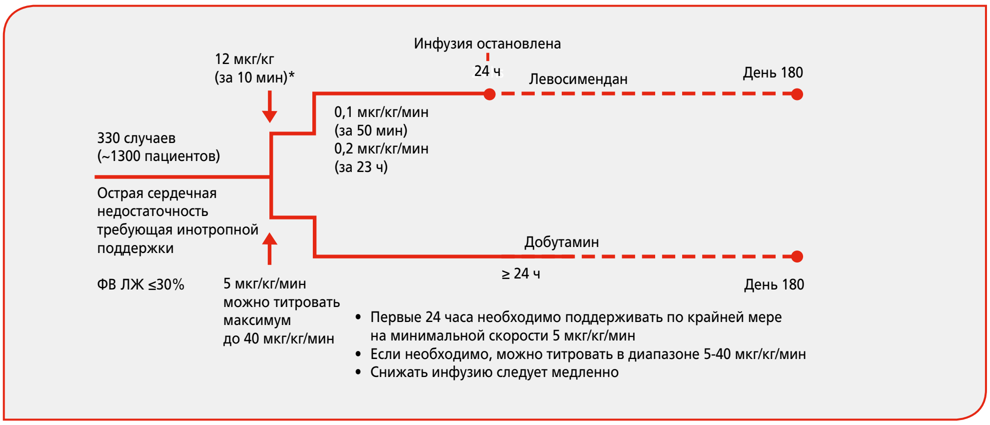


Рисунок 8. Дизайн исследования SURVIVE

снижает давление заклинивания легочных капилляров (Рис. 9), среднее артериальное давление, среднее давление в легочной артерии, среднее давление в правом предсердии и общее периферическое сопротивление.[3]

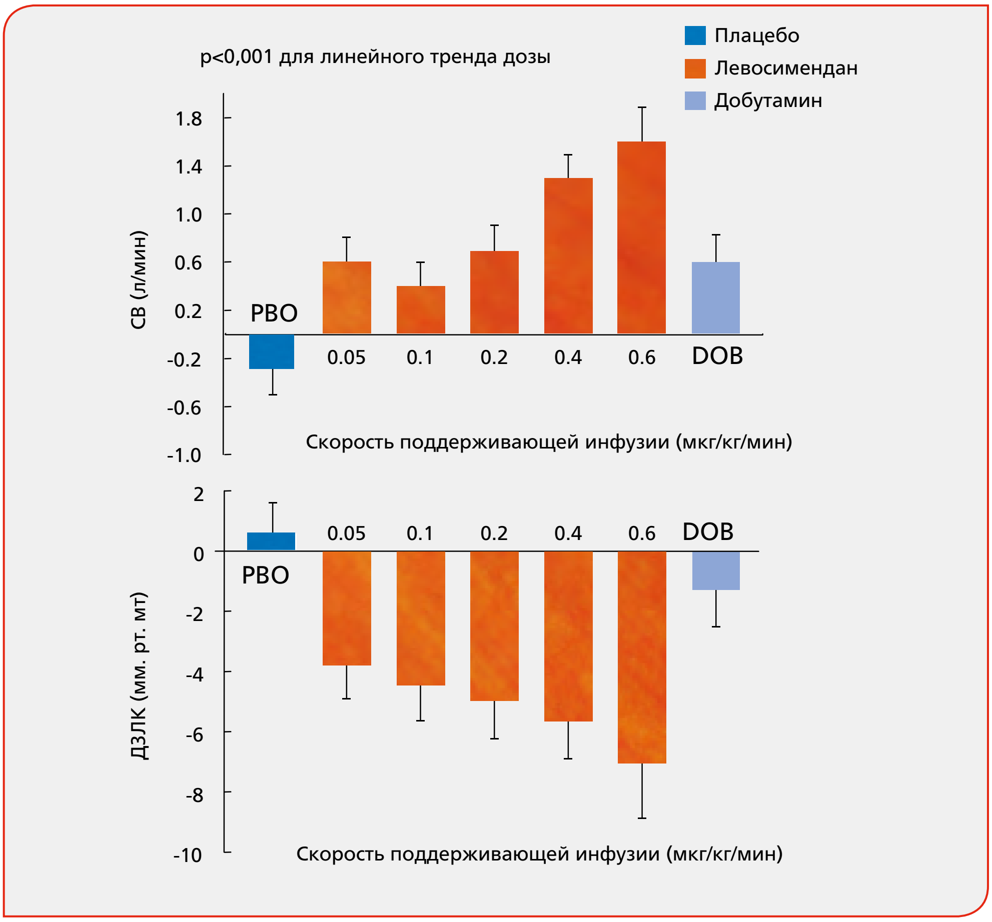
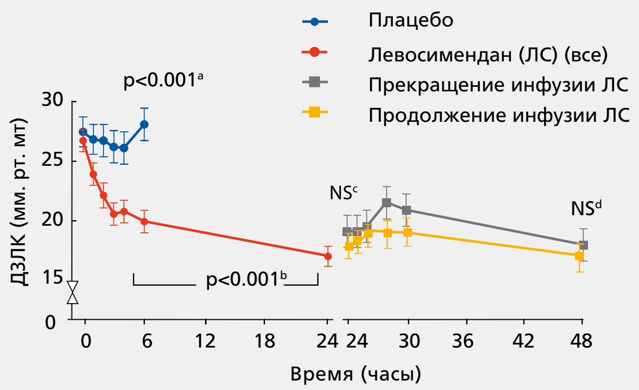


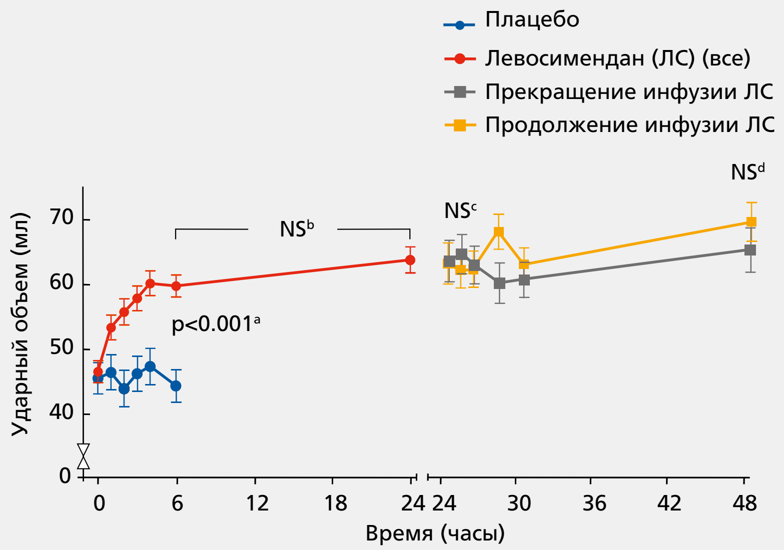
Рисунок 9. Изменение сердечного выброса (СВ) и давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) по сравнению с исходными значениями после 24-часовой инфузии левосимендана, плацебо или добутамина у пациентов со стабильной СН. PBO - плацебо, DOB - добутамин.[3]

Влияние левосимендана на показатели гемодинамики (СВ, УО, ЧСС, ДЗЛК) отчетливо прослеживается уже в конце 5-й минуты введения болюса.[114] Даже при длительных (до 48 ч) инфузиях отсутствуют признаки развития привыкания к левосимендану (Рис. 10 и Рис. 11).[9]



a) Левосимендан против плацебо через 6 часов
b) ЛС через 6 часов против ЛС через 24 часа
c) Продолжение инфузии ЛС против прекращения инфузии ЛС через 24 часа
d) Продолжение инфузии ЛС против прекращения инфузии ЛС через 48 часов

Рисунок 10. Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) в исследовании эскалации дозы.[9] NS = не значимо.



a) Левосимендан против плацебо через 6 часов
b) ЛС через 6 часов против ЛС через 24 часа
c) Продолжение инфузии ЛС против прекращения инфузии ЛС через 24 часа
d) Продолжение инфузии ЛС против прекращения инфузии ЛС через 48 часов

Рисунок 11. Средний ударный объем в исследовании эскалации дозы.[9]

Благодаря образованию активных метаболитов гемодинамические эффекты сохраняются в течение нескольких дней после прекращения инфузии левосимендана (Рис. 12).[8]

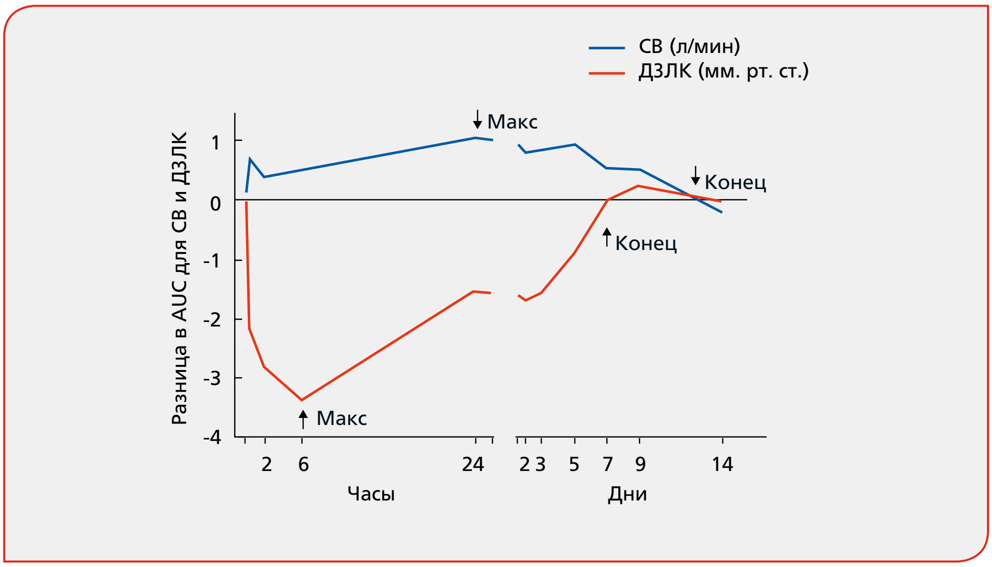


Рисунок 12. Различия в AUC для давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и сердечного выброса (СВ), измеренных с помощью допплерографии при введении левосимендана в течение 24 часов (n = 11) в сравнении с плацебо (n=11).[8]

В сравнении с добутамином левосимендан вызывает немного более выраженное увеличение сердечного выброса и существенно более выраженное снижение давления заклинивания легочных капилляров.[1, 115] В отличие от добутамина влияние левосимендана на гемодинамические показатели потенциируется на фоне применения бета-блокаторов (Рис. 13).[1]

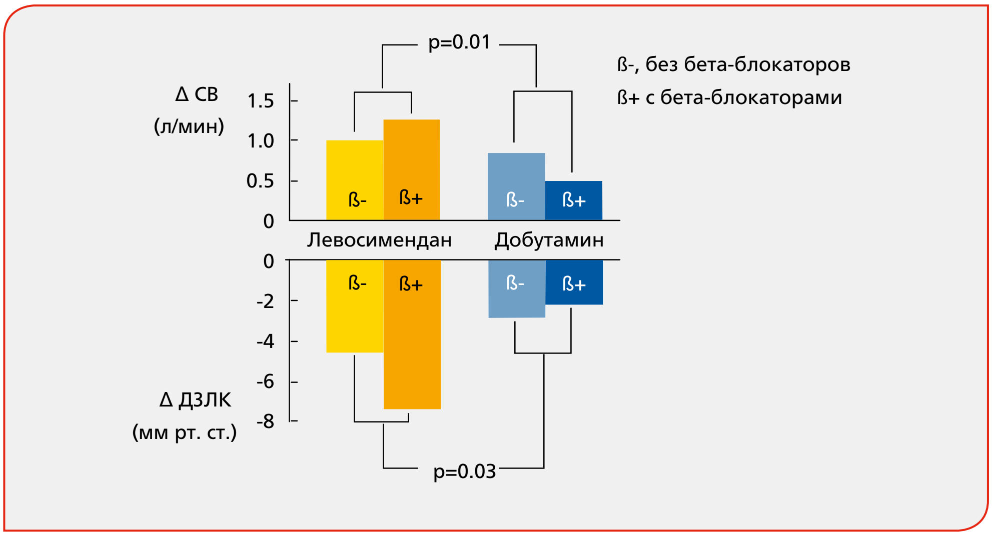


Рисунок 13. Влияние предшествующего использования бета-блокаторов на сердечный выброс (СВ) и давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) после 24-часовой инфузии левосимендана или добутамина в точке через 24 часа после исходных измерений (LIDO).[1]

У пациентов с тяжелой ОДСН, получающих бета-блокаторы, через 48 ч от начала 24-часовой инфузии левосимендана гемодинамические показатели были лучше, чем после 48-часовой инфузии добутамина (Рис. 14).[115]

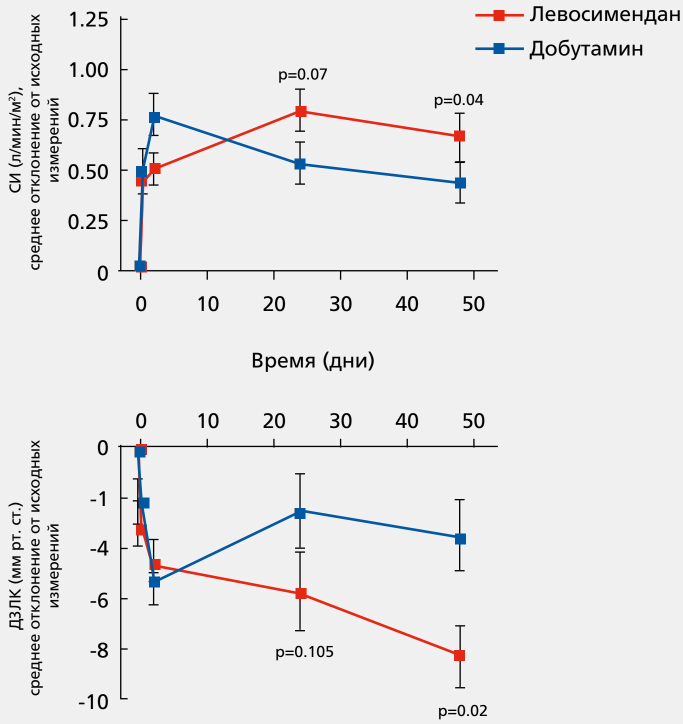


Рисунок 14. Среднее отклонение от исходных измерений сердечного индекса (СИ) и давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) после 24-часовой инфузии левосимендана или 48-часовой инфузии добутамина у пациентов с продолжающимся лечением бета-блокаторами.[115]

СИМПТОМЫ

Согласно результатам исследования экскалации дозы, через 6 ч после начала лечения одышка уменьшалась достоверно более выражено в группе левосимендана по сравнению с группой плацебо (Рис. 15).[2]

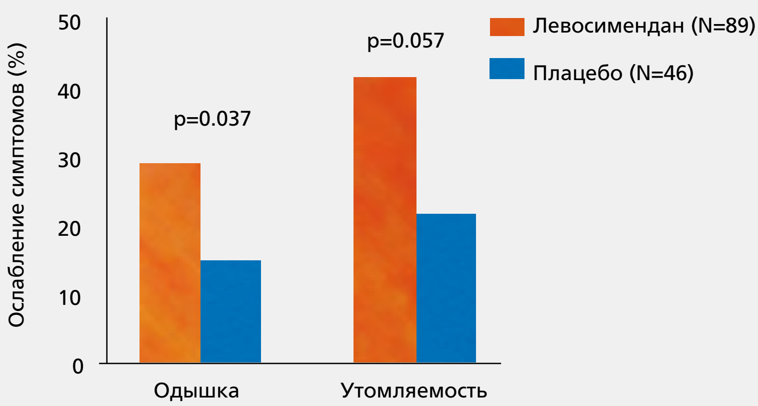
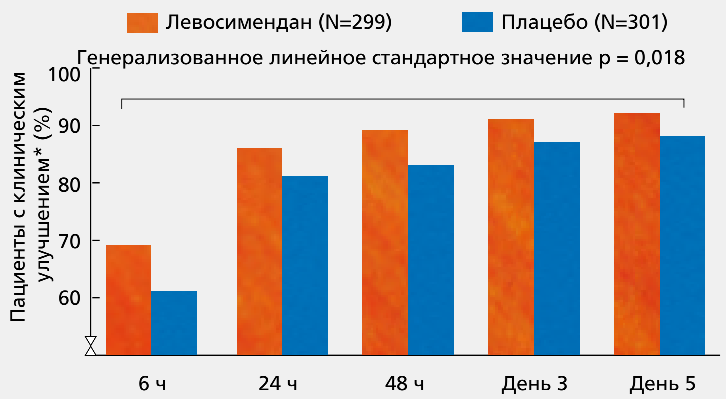


Рисунок 15. Пациенты, сообщающие об улучшении симптомов сердечной недостаточности через 6 часов после начала инфузии левосимендана по сравнению с инфузией плацебо.[2]

В исследовании LIDO клинические симптомы улучшались в равной степени через 24 ч после начала инфузии левосимендана или добутамина. Одышка уменьшалась/купировалась у 68% и 59% (p = 0,865) пациентов с клиническими симптомами на исходном этапе в группе левосимендана и добутамина соответственно, тогда как утомляемость уменьшилась/купировалась у 63% и 47% (p = 0,155), соответственно.[1]

В исследовании REVIVE II у больных группы левосимендана при оценке за 5-дневный период уменьшение тяжести симптомов было значимо более выраженным, чем в группе плацебо (Рис. 16).[6] Следует отметить, что пациенты получали левосимендан (или плацебо) в дополнение к стандартной терапии, и в группе плацебо у большинства пациентов наблюдалось улучшение.



*включает легкое, среднее и значительное улучшение по 7-балльной шкале

Рисунок 16. Уменьшение/купирование одышки одышки в исследовании REVIVE II.[6]

КОМБИНИРОВАННАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

В исследовании REVIVE II первичная конечная точка была комбинированной и включала субъективную оценку пациентом тяжести клинических симптомов (через 6 ч, 24 ч и 5 дней) и признаки ухудшения симптомов (включая смерть) за период 5 дней после начала 24-часовой инфузии исследуемого препарата.

У пациентов, получавших левосимендан, улучшение наблюдалось чаще (19% vs. 15%), а ухудшение – реже (19% vs. 27%), чем в группе плацебо (p = 0,015) (Рис. 17).[6]

Улучшение по критерию комбинированной конечной точки сопровождалось снижением потребности в средствах экстренной терапии в группе, получавшей левосимендан (Рис. 18 и Таблица 4).[6]

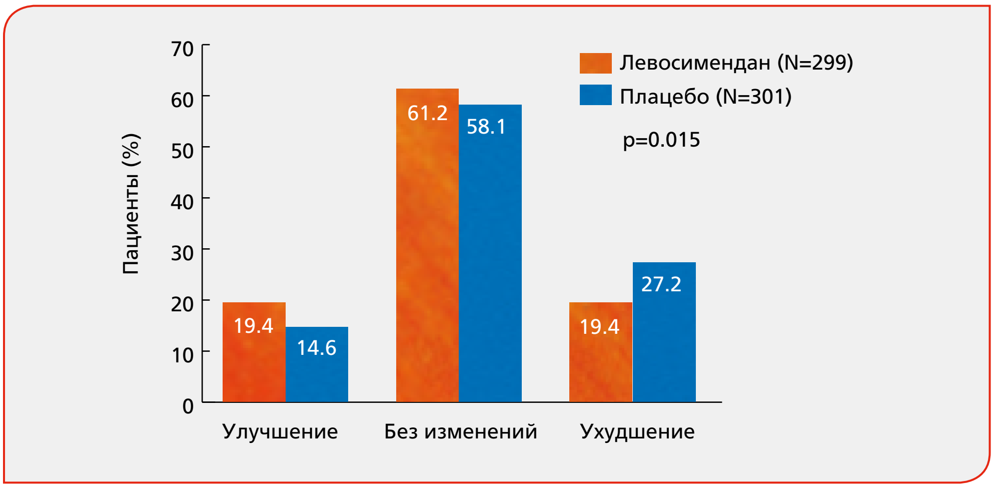


Рисунок 17. Значение первичной конечной точки в исследовании REVIVE II.[6]

Таблица 4. Средства экстренной терапии в исследовании REVIVE II.[6]

Препараты экстренной терапии	Левосимендан (n=45)	Плацебо[a] (n=79)
Фуросемид	23	47
Nesiritide	17	24
Добутамин	12	19
Милринон	12	18

[a] Пациенты, получающие стандартное лечение (СЛ)

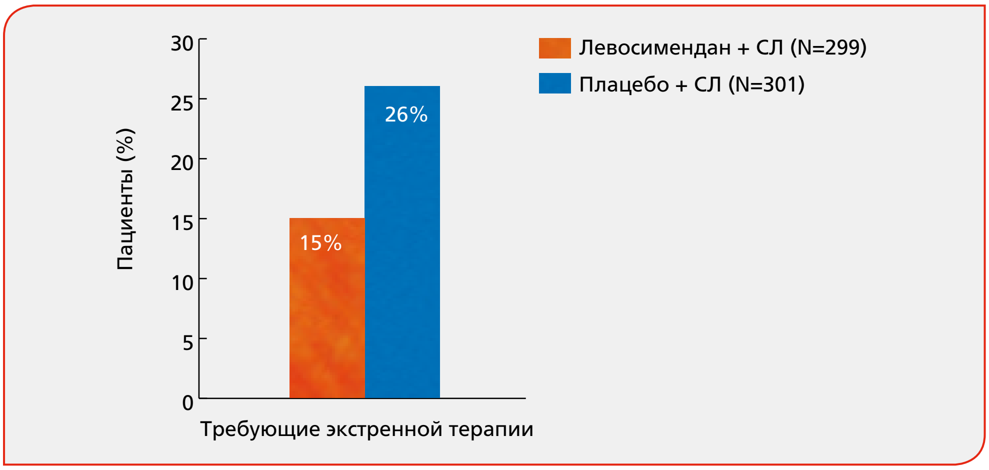


Рисунок 18. Применение средств экстренной терапии в исследовании REVIVE II.[6]

НЕЙРОГОРМОНЫ

Плазменные концентрации натрийуретических пептидов являются полезными биомаркерами для диагностики сердечной недостаточности и ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.[116] Значения BNP при выписке показали себя как серьезный прогностический параметр дальнейших исходов у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.[117,118]

Множество исследований свидетельствуют от том, что левосимендан вызывает быстрое и устойчивое снижение натрийуретических пептидов. Lilleberg и соавт. обнаружили, что 24-часовая инфузия левосимендана способствовала 40% снижению плазменного уровня N-концевого фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида типа B (NT-proBNP); этот эффект сохранялся до 16 и 12 дней, соответственно (Рис. 19).[8]

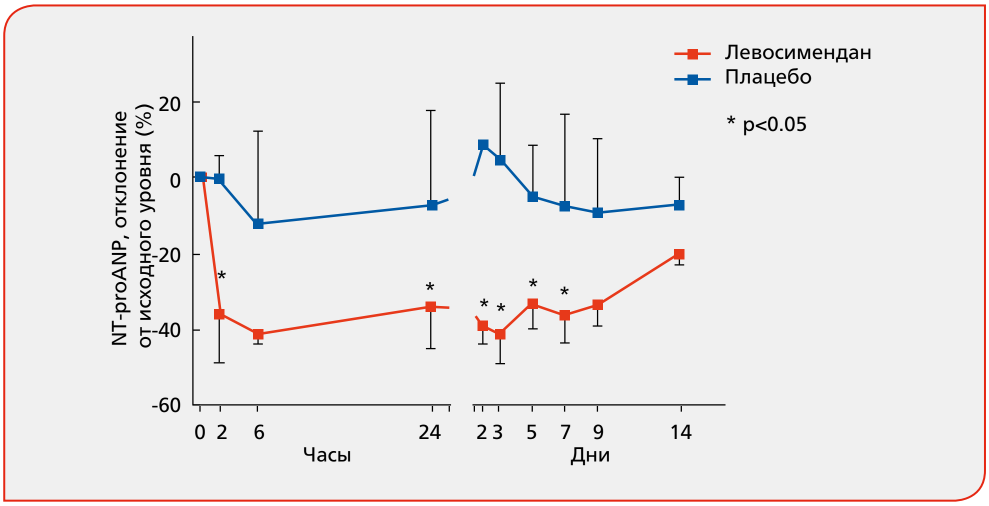


Рисунок 19. Среднее изменение уровней N-концевого фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) за 14 дней (N=11 в обеих группах) у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих левосимендан или плацебо в течение 24 часов.[8]

В исследовании SURVIVE наблюдалось схожее снижение уровня BNP (Рис. 20).[7] Определить длительность сохранения эффекта не представлялось возможным, так как последняя временная точка, когда проводили измерения уровня BNP, составляла 5 дней. В исследовании REVIVE II эффект также сохранялся до 5 дня.[6]

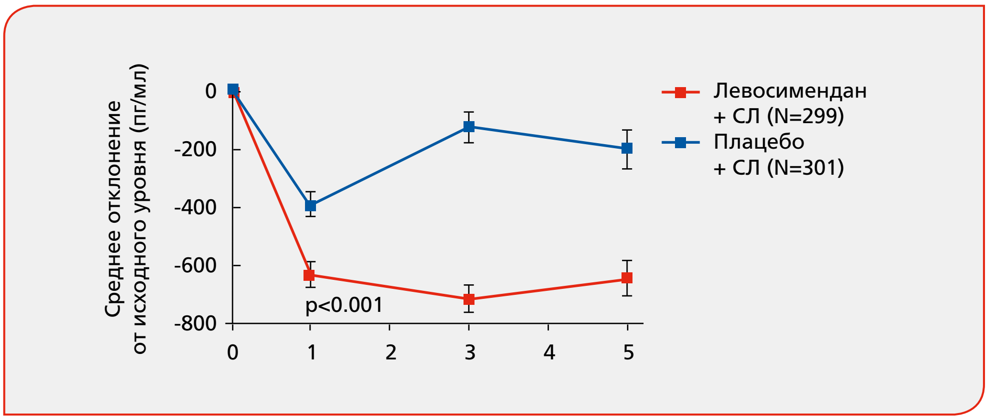


Рисунок 20. Изменения уровней BNP до истечения 5 дней после начала инфузии в исследовании SURVIVE.[7]

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

В исследовании LIDO в качестве вторичной конечной точки оценивали летальность в течение 31 дня. За этот период умерло 8% пациентов в группе левосимендана и 17% пациентов в группе добутамина (отношение рисков 0,43, p = 0,049). Период последующего наблюдения ретроспективно увеличили до 180 дней, за это время соответствующие показатели составили 26% в группе левосимендана и 38% в группе добутамина (отношение рисков 0,57, p = 0,029) (Рис. 21).[1]

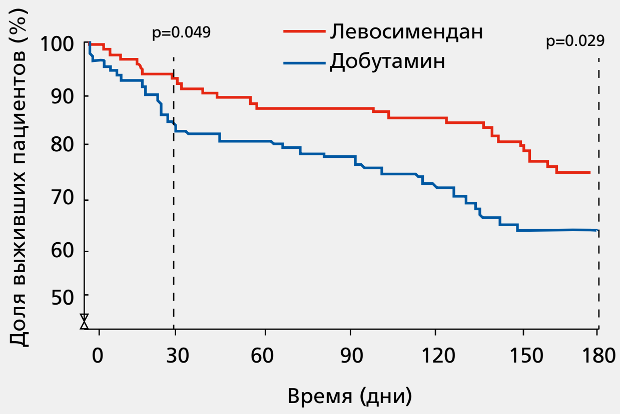


Рисунок 21. Летальность по всем причинам за период 180 дней после начала 24-часовой инфузии левосимендана или добутамина у пациентов госпитализированных в связи с ОДСН (LIDO).[1]

В исследовании RUSSLAN ретроспективно оценивали летальность за период в 14 дней от начала лечения. Летальность в группе левосимендана оказалась значимо ниже, чем в группе плацебо (12% vs. 20%; p = 0,031). При ретроспективном анализе за период в 180 дней отмечалась тенденция к сохранению этого благоприятного эффекта (23% vs. 31%, соответственно; p = 0,053) (Рис. 22).[13]

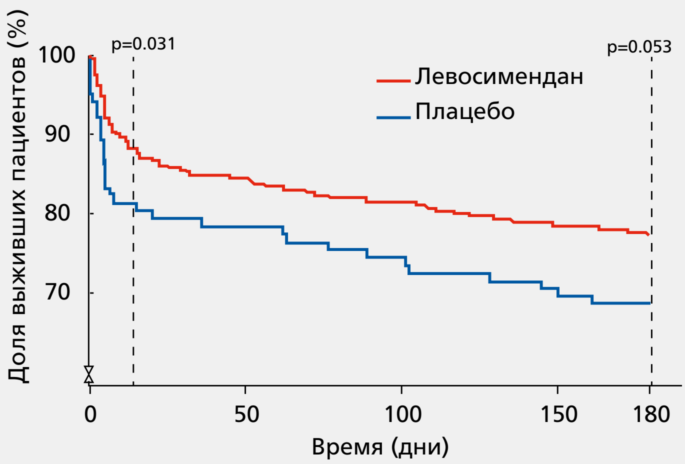


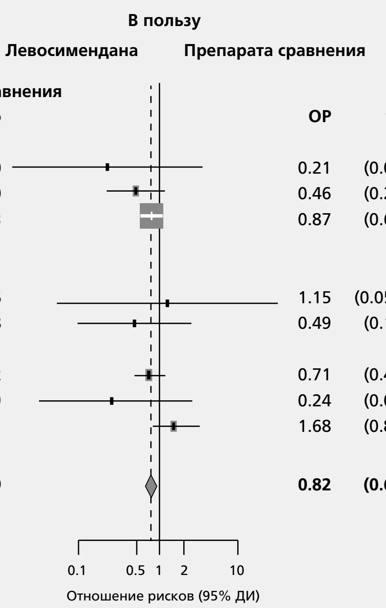
Рисунок 22. Летальность по всем причинам за период 180 дней после начала 6-часовой инфузии левосимендана или плацебо у пациентов, с сердечной недостаточностью, осложнившей острый инфаркт миокарда (RUSSLAN).[1]

В исследовании REVIVE II летальность за 90-дневный период в группе левосимендана (45 случаев, 15%) была статистически незначимо выше, чем в группе плацебо (35 случаев, 12%) (отношение рисков 1,33, p = 0,21).[6]

В исследовании SURVIVE не наблюдалось значимых различий в выживаемости между группами, получавшими левосимендан и добутамин. Летальность по всем причинам за период 180 дней составила 26% в группе левосимендана и 28% в группе добутамина (отношение рисков 0,91; 95% ДИ, 0,74-1.13; p = 0,40), таким образом, суммарная польза при лечении левосименданом составила на 12 смертей меньше (чистая выгода).[7]

Объединенные данные по летальности в спонсированных исследованиях представлены на Рисунке 23. Как в плацебо, так и в добутамин контролируемых исследованиях отношение рисков было более благоприятное у левосимендана, но результат оказался статистически незначимым [Data on file, Orion Pharma]

Исследование	Левосимендан Случаи	Левосимендан Всего	Препарат сравнения Случаи	Препарат сравнения Всего	ОР	95 %ДИ
ДОБУТАМИН-КОНТРОЛИРУЕМОЕ						
Исследование оптимальной дозировки	1	95	1	20	0.21	(0.01; 3.23)
LIDO	8	103	17	100	0.46	(0.21; 1.01)
SURVIVE	79	664	91	663	0.87	(0.65; 1.15)
ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ						
Исследование оптимальной дозировки	1	95	0	36	1.15	(0.05; 27.51)
Исследование эскалации дозы	3	98	3	48	0.49	(0.10; 2.34)
RUSSLAN	59	402	21	102	0.71	(0.46; 1.12)
REVIVE I	1	51	4	49	0.24	(0.03; 2.07)
REVIVE II	20	299	12	301	1.68	(0.84; 3.37)
Объединенный анализ#	**172**	**1807**	**149**	**1319**	**0.82**	**(0.67; 1.01)**



Объединенная статистика, вычисленная с использованием теста Cochran-Mante-Haenszel, для контроля исследования.

Рисунок 23. Объединенный 31-дневный анализ летальности по данным основных нормативных исследований левосимендана.

Независимые исследователи опубликовали свои собственные данные, которые включили, помимо исследований, представленных выше, данные по исходам, полученным в рандомизированных исследованиях уровня IIS.

Мета-анализ Landoni и соавт. является наиболее полным и статистически мощным исследованием.[16] В него вошло 45 клинических исследований внутривенного введения левосимендана, включавших в общей сложности 5480 пациентов (2915 из них получили левосимендан). Исследования должны были быть рандомизированными и контролируемыми, а исследования, которые лишены данных по летальности, были исключены. В 23 исследованиях левосимендан использовался у кардиологических пациентов, тогда как в 17 исследованиях он использовался у кардиохирургических пациентов. Результаты исследований, проведенных в кардиологических условиях описаны ниже. Двадцать три исследования в кардиологических условиях включали 4100 пациентов (2207 из которых получали левосимендан). Левосимендан значительно снижал летальность в этой популяции по сравнению с контрольной группой (20,0% vs. 25,6%, соответственно; уровень риска 0,67 с 95% ДИ 0,51-0,86).

Левосимендан улучшает выживаемость, в противоположность общепринятым инотропным средствам, которые продемонстрировали отрицательное влияние на выживаемость.[119] Таким образом, левосимендан - это первый инотропный препарат, который улучшает выживаемость у пациентов с острой сердечной недостаточностью.

В исследовании ALARM-HF проанализировали результаты лечения в стационарных условиях в восьми странах.[120] При некорректированном анализе была выявлена значимо более высокая госпитальная летальность у пациентов, получавших инотропные средства внутривенно (25,9%), в сравнении с пациентами, не получавшими такие средства (5,2%) ($p < 0{,}0001$). Отбор подобных пар по вероятности (n=954 пары) подтвердил, что использование внутривенных катехоламинов сопровождалось увеличением летальности: в 1,5 раза для допамина и добутамина и более чем в 2,5 раза для норадреналина и адреналина. Для сравнения госпитальной летальности за 24 ч. после начала терапии у пациентов, получавших только левосимендан внутривенно, и у пациентов, получавших только катехоламины, был проведен анализ с отбором подобного по вероятности. Были выявлены 104 согласованные пары и установлено, что применение левосимендана приводило к значимому снижению риска госпитальной летальности (отношение рисков 0,25, 95% ДИ 0,07-0,85) (Рис. 24).

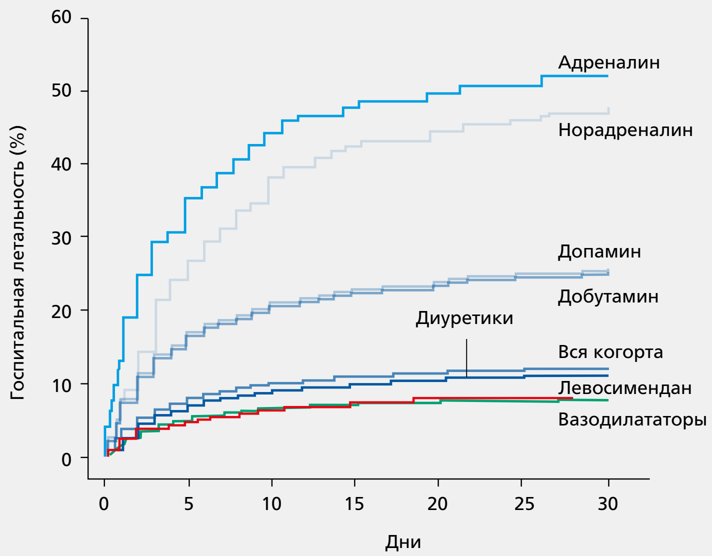


Рисунок 24.Влияние основных внутривенных (в/в) препаратов, назначенных в течение первых 48 часов у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) на госпитальную летальность в исследовании ALARM-HF, представленном доктором E Knobel на ESICM 2009.[120,121]

Подгрупповой анализ на основе данных исследований REVIVE II и SURVIVE

Исходные значения артериального давления в исследовании REVIVE II

По данным исследования REVIVE II, левосимендан значимо снижает АД в сравнении с плацебо. Согласно текущей инструкции по медицинскому применению левосимендан следует применять с осторожностью у пациентов с низким исходным систолическим или диастолическим артериальным давлением, а также при риске развития гипотензии.

При ретроспективном анализе было выявлено, что исходные значения систолического артериального давления <100 мм рт. ст. или диастолического артериального давления <60 мм рт. ст. служат факторами, увеличивающими риск смерти.[6] У пациентов с низкими исходными значениями артериального давления смертность составляла 27% для левосимендана в сравнении с 16% для плацебо. Наоборот, у пациентов с более высоким исходным АД (систолическое ≥100 мм рт. ст. и диастолическое ≥60 мм рт. ст.) смертность составляла 8% в группе левосимендана и 9% в группе плацебо (отношение рисков 0,92, p = 0,81). На Рис. 25 показано взаимодействие исходных значений систолического артериального давления и смертности.

Немаловажно то, что в подгруппе с более высоким исходным АД выполнялись критерии достижения первичной конечной точки (Таблица 5).

Таблица 5. Первичные и вторичные исходы в исследовании REVIVE II разделенные в зависимости от исходных значений артериального давления.[28]

Исходы исследования	Все пациенты исследования REVIVE II		Пациенты в соответствии с текущей группировкой (АД > 100/60 мм. рт. ст)	
	Левосимендан (N=299)	плацебо (N=301)	Левосимендан (N=190)	плацебо (N=197)
Первичные исходы (N, %)	P=0.015		P=0.036	
Улучшение	58 (19.4%)	44 (14.6%)	39 (20.5%)	29 (14.7%)
Без изменений	183 (61.2%)	175 (58.1%)	118 (62.1%)	119 (60.4%)
Ухудшение	58 (19.4%)	82 (27.2%)	33 (17.4%)	49 (24.9%)
Вторичные исходы (N, %)				
Смерть во время учетной госпитализации	15 (5.0%)	6 (2.0%)	3 (1.6%)	5 (2.5%)
Смерть во время последующего наблюдения	29 (9.7%)	29 (9.6%)	12 (6.3%)	13 (6.6%)
Общее количество смертей	44 (14.7%)	35 (11.6%)	15 (7.9%)	18 (9.1%)

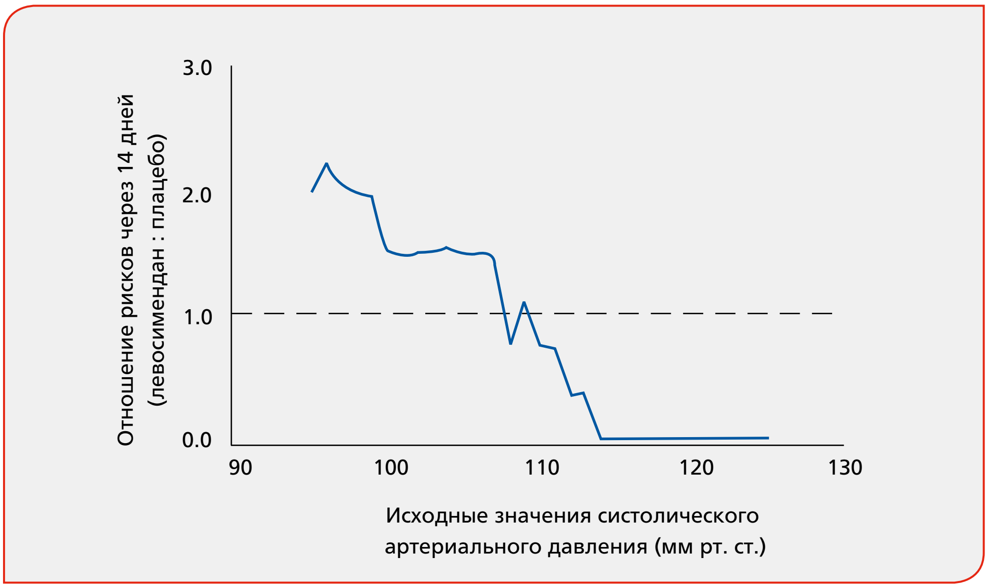


Рисунок 25. Отношение рисков летальности от всех причин (левосимендан /плацебо) через 14 дней в зависимости от уровня $АД_{сист}$ на момент рандомизации.[6]

Подгрупповой анализ летальности в исследовании SURVIVE

Первичная конечная точка исследования была представлена 180-дневной летальностью, при этом между левосименданом и плацебо не было выявлено значимых различий.[7] Тем не менее, в самом начале исследования отмечалось незначительное суммарное преимущество левосимендана (Рис. 26).[10]

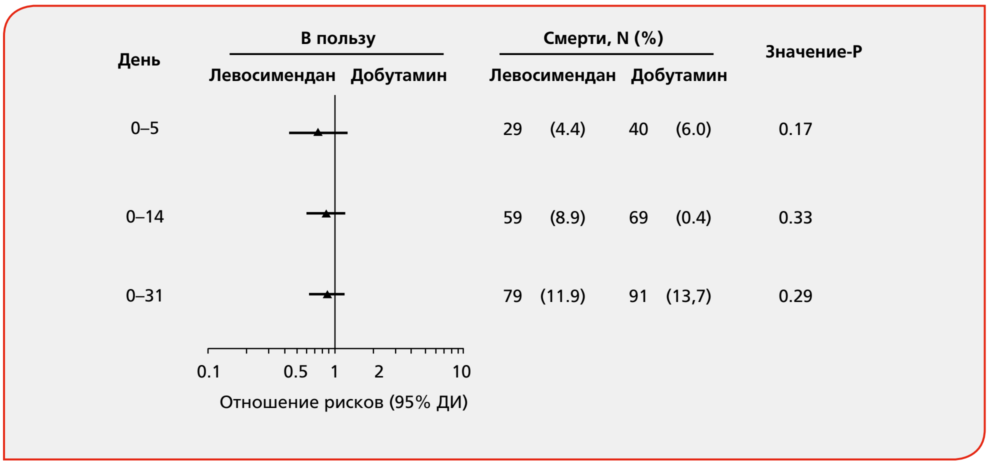


Рисунок 26. Отношения рисков летальности от всех причин вплоть до 31 дня после терапии левосименданом и добутамином (SURVIVE).[10]

Большинство (88%) пациентов имеют в анамнезе эпизод ОДСН. У таких пациентов левосимендан превосходил добутамин. В подгруппе пациентов с анамнезом сердечной недостаточности летальность была значительно ниже (p = 0,046) при использовании левосимендана; чистая выгода заключалась в меньшем количестве смертей (на 19 смертей) за 31 день.[10]

В подгруппе пациентов с сопутствующим применением бета-блокаторов, летальность в группе левосимендана была значимо ниже в первые 5 дней (Рис. 27).[10]

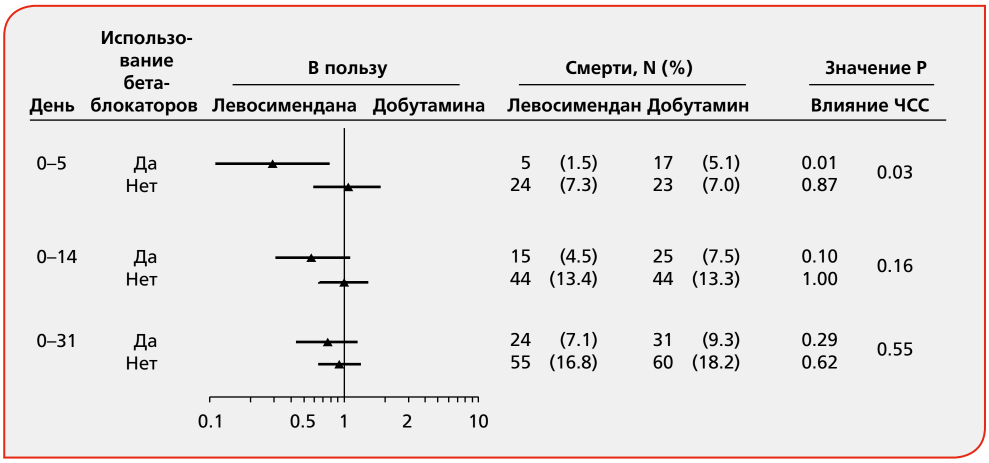


Рисунок 27. Отношения рисков летальности от всех причин через 31 день после терапии левосименданом и добутамином (SURVIVE), распределенные в зависимости от применения бета-блокаторов в начале исследования.[10]

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Один из способов оценки влияния лекарственного препарата на летальность и заболеваемость заключается в определении числа дней, в течение которых пациент жив и не находится в стационаре за период последующего наблюдения. При ретроспективном анализе за период 180 дней в исследовании LIDO число дней, когда пациент оставался жив и не пребывал в стационаре, было значимо больше в группе левосимендана, чем в группе добутамина (медиана 157 и 133 дня, соответственно; p = 0,027).[1] В исследовании RUSSLAN, комбинированный риск смерти и ухудшения сердечной недостаточности был значимо ниже у пациентов, которые получали лечение левосименданом, по сравнению с теми, кто получал плацебо, как в период инфузии (2% vs. 6%, соответственно; p = 0,033), так и через 24 часа (4% vs. 9%, соответственно; p = 0,044).[13]

В исследовании REVIVE II средняя продолжительность первичной госпитализации была почти на 2 дня короче в группе левосимендана (7.0 дней), чем в группе плацебо (9.0 дней) (Рис. 28). Значительно больше пациентов, получавших левосимендан, выписывались в течение 5 дней и меньше пациентов задерживались в стационаре (p = 0,008).[28] В одном ряду с этими данными, стоят результаты ранее указанного мета-анализа Landoni и соавт., где среднее время пребывания в стационаре в кардиологических условиях было на 1,59 (95% ДИ 0,85-2,33) дня короче при использовании левосимендана (p < 0,0001).[16]

В одноцентровом исследовании популяции пациентов с острой сердечной недостаточностью (147 получали левосимендан и 147 получали стандартное лечение), было показано, что средняя длительность госпитализации составляла 12,1 и 13,6 дня в группе левосимендана и контрольной группе, соответственно (p < 0,05). Частота повторной госпитализации за 12 месяцев была ниже в группе левосимендана (7,6% vs. 14,3%; p < 0,05), а летальность за 1 месяц составила 2.1% vs. 6,9%.

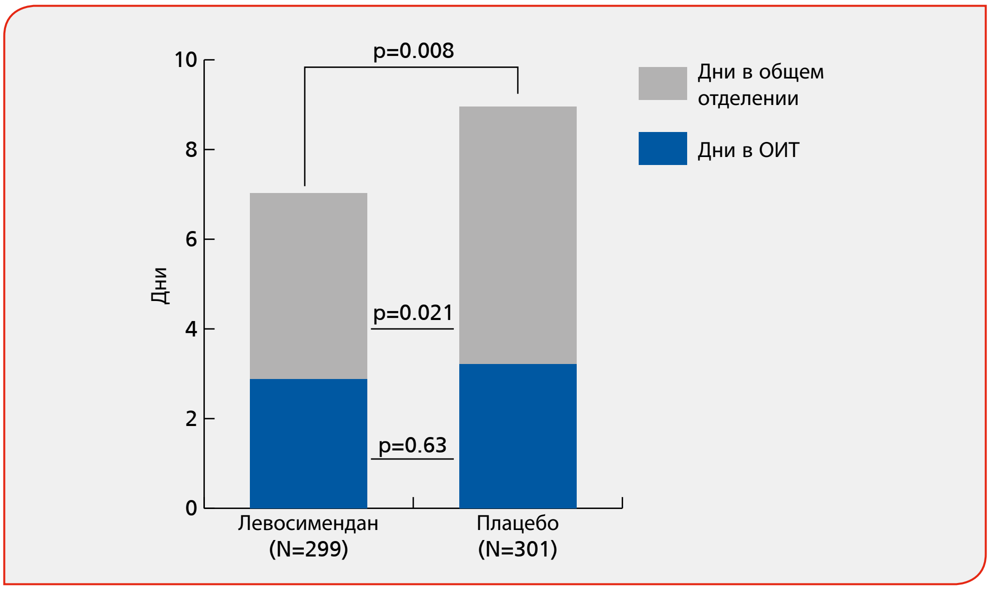


Рисунок 28. Средняя продолжительность первоначальной госпитализации, разделенная на время, проведенное в ОИТ и в общем отделении в исследовании REVIVE II.[28]

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

У пациентов с ОСН часто нарушается функция почек, и подобное ухудшение ассоциируется с нежелательными исходами. Некоторые оценивали влияние левосимендана на функцию почек. Левосимендан сравнивался с добутамином у пациентов с сердечной недостаточностью, которым требовалась инотропная терапия. При использовании левосимендана расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) улучшалась и оставалась неизменной у пациентов, получавших лечение добутамином (Рис. 29).[123] В одном ряду с этим исследованием стоит плацебо контролируемое исследование с участием 66 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности и почечной дисфункции, которое продемонстрировало статистически значимое улучшение рСКФ при использовании левосимендана. Пиковый эффект наблюдался через три дня после 24-часовой инфузии и эффекты сохранялись до 14 дней.[124] Кроме того, два открытых исследования показали снижение уровня креатинина у пациентов, получавших лечение левосименданом.[125,126]

Механизм улучшения функции почек при использовании левосимендана обусловлен многими факторами. Наряду с благоприятным влиянием на центральную гемодинамику, повышением сердечного выброса, снижением давления наполнения левых и правых отделов сердца и постнагрузки, левосимендан обладает прямым действием на почечную циркуляцию. Bragadottir и соавт. показал, что левосимендан вызывает преглемерулярную вазодилатацию, которая ведет к улучшению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (Рис. 30).[127]

Недавно систематизированный обзор литературы[128] и независимый мета-анализ[129] суммировали полезные эффекты левосимендана в отношении функции почек: снижение риска острой почечной недостаточности (7,1% против 9,4% в контроле, ОР 0,79, p=0,048) и потребности в заместительной почечной терапии (3,5% против 8,7%, ОР 0,52, p=0,01).[129]

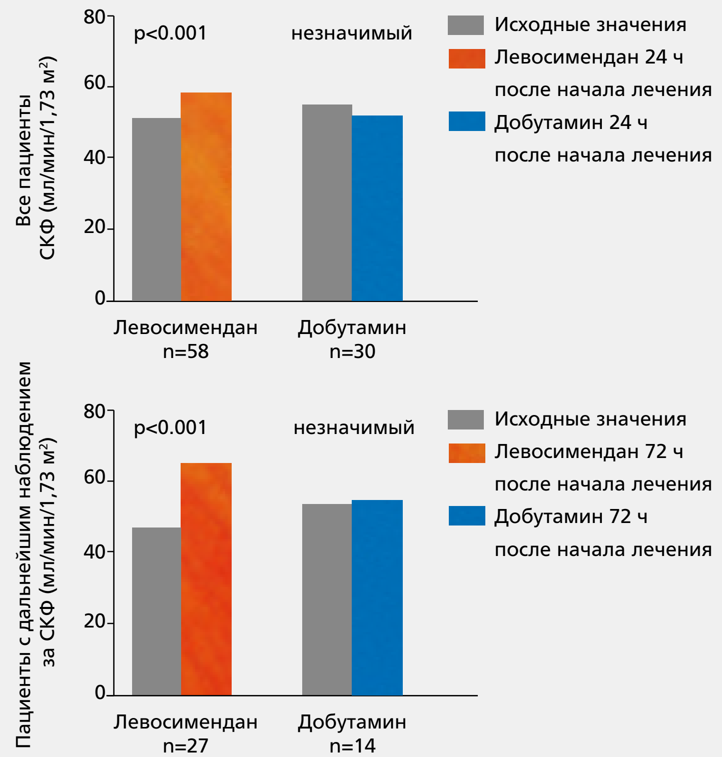


Рисунок 29. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации относительно исходных значений (начало терапии) к 24 и 72 часу у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, получавших лечение левосименданом или добутамином.[123]

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

Уровни печеночных трансфераз повторно оценивались в исследовании SURVIVE. Примерно в половине случаев значения были повышены у пациентов с ОДСН, что ассоциировалось с более высокой летальностью.[130] Левосимендан и добутамин сходным образом вызывали быстрое снижение уровня трансфераз, однако этот эффект был в большей степени выражен у пациентов, получавших левосимендан (Рис. 31). Совсем недавно определенное протективное действие левосимендана в отношении печени было обнаружено в неклинических моделях[131]. Memis и соавт. обнаружили, что левосимендан превосходит добутамин по влиянию на печеночную функцию у септических пациентов.[132]

БЕЗОПАСНОСТЬ

Нежелательные явления

Инфузия левосимендана в целом хорошо переносится пациентами с ОСН, несмотря на характерный для этой группы больных высокий риск. Данные двух крупнейших исследований, проведенных за последнее время, REVIVE II и SURVIVE показали, что гипотензия отмечалась чаще при сравнении левосимендана с плацебо, но этого не наблюдалось при сравнении с добутамином (Таблица 6 и Таблица 7).

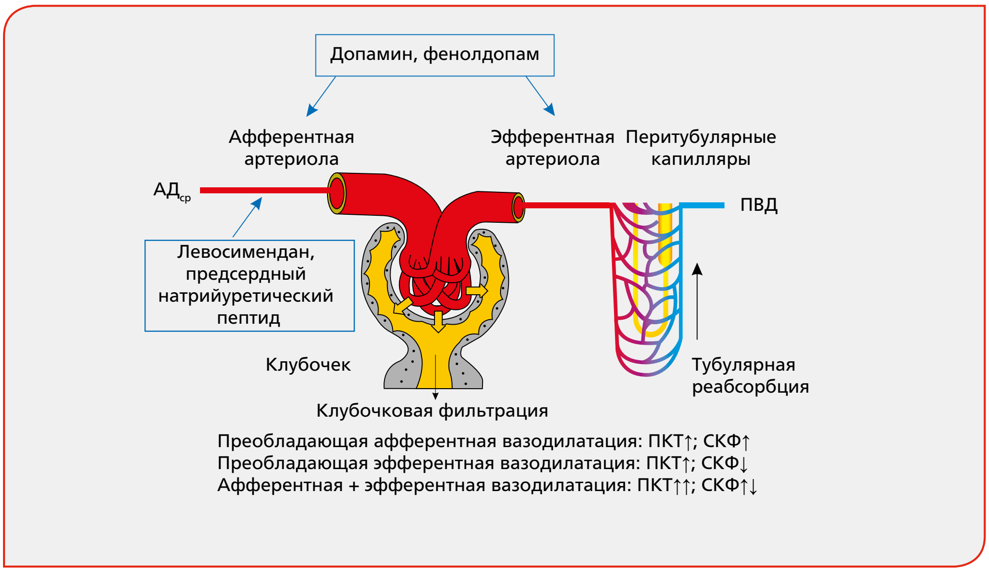


Рисунок 30. Влияние левосимендана на прегломерулярный (афферентная артериола) сосудистый резистивный отдел.[127] АД$_{ср}$–среднее артериальное давление; ПВД–почечное венозное давление; ПКТ–почечный кровоток; СКФ–скорость клубочковой фильтрации.

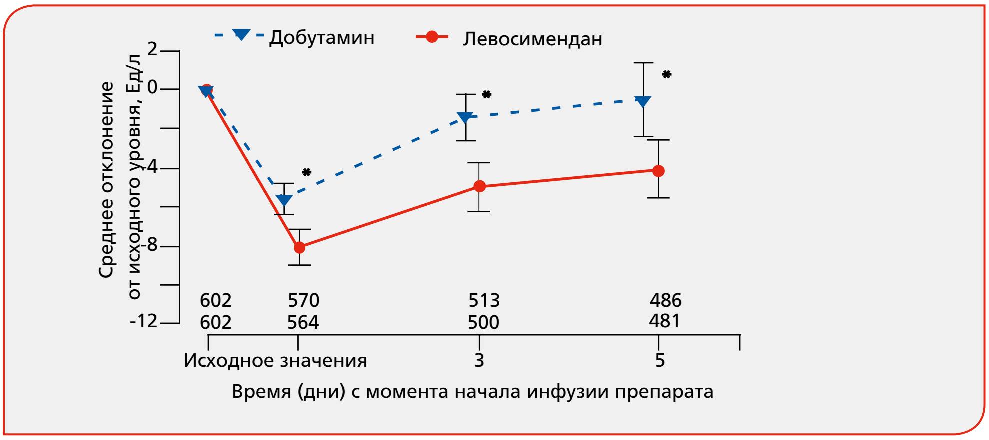


Рисунок 31. Изменение значений щелочной фосфатазы у пациентов, получавших левосимендан и добутамин в исследовании SURVIVE (= p < 0,012).[130]*

Использование левосимендана также было ассоциировано с более высокой частотой возникновения фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо и добутамином. Однако относительно желудочковых аритмий были получены противоречивые результаты. В исследовании REVIVE II обнаружилась более высокая частота возникновения желудочковой тахикардии при использовании левосимендана по сравнению с плацебо. В исследовании SURVIVE, желудочковая тахикардия наблюдалась с одинаковой частотой в группе левосимендана и добутамина.[7] В обоих исследованиях такой неблагоприятный эффект как сердечная недостаточность реже отмечался в группе левосимендана, хотя статистически значимый результат был получен только в исследовании SURVIVE (Таблица 6 и Таблица 7).

Таблица 6. Частота возникновения (%) избранных нежелательных явлений в исследовании REVIVE II.[6]

Нежелательные явления	Левосимендан (N=292)	Плацебо[a] (N=294)	Значение p
Гипотензия	50.2	36.4	< 0.001
Желудочковая тахикардия	24.6	17.3	0.031
Сердечная недостаточность	33.5	36.7	NS
Фибрилляция предсердий	8.5	2.0	< 0.001
Желудочковая экстрасистолия	7.5	2.0	0.002
Внезапная смерть	0.3	0.0	NS
Torsade de Pointes	0	0.3	NS

[a] Пациенты, получающие стандартное лечение NS = незначимое

Таблица 7. Частота возникновения (%) избранных нежелательных явлений в исследовании SURVIVE.[7]

Нежелательные явления	Левосимендан (N=660)	Плацебо[a] (N=660)	Значение P
Гипотензия	15.5	13.9	NS
Желудочковая тахикардия	7.9	7.3	NS
Сердечная недостаточность	12.3	17.0	0.019
Фибрилляция предсердий	9.1	6.1	0.048
Желудочковая экстрасистолия	6.1	3.6	NS
Внезапная смерть	1.5	0.9	NS
Torsade de Pointes	0.6	0.8	NS

NS = незначимое

Лабораторные показатели безопасности

В исследованиях, посвященных левосимендану, изменения лабораторных показателей безопасности были незначительными. Наблюдалось клинически незначимое снижение гемоглобина и эритроцитов. Также, при использовании левосимендана было обнаружено, что уровень калия снижается чаще, чем при использовании препаратов сравнения.

Применение в других терапевтических областях

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Введение

Периоперационная острая дисфункция миокарда (периоперационная острая сердечная недостаточность) возникает более чем у 20% пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам; однако, действующая классификация острой сердечной недостаточности неприменима к данному периоду. Предикторами высокого периоперационного риска являются: острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсированная сердечная недостаточность, клинически значимые аритмии и клапанные пороки сердца. Клинические факторы риска включают сердечную патологию в анамнезе, в том числе компенсированную сердечную недостаточность, а также цереброваскулярную болезнь, сахарный диабет, почечную недостаточность и хирургические вмешательства высокого риска.[133]

Сохранение функции сердца, в том числе с применением агрессивных методов во время кардиохирургического вмешательства, является важной задачей. Цель мониторинга состоит в раннем выявлении и оценке механизмов, лежащих в основе периоперационной дисфункции миокарда. Объемный статус следует оценивать динамическими измерениями гемодинамических параметров с помощью допплеровской эхокардиографии и катетера в легочной артерии (особенно при дисфункции правых отделов сердца). При необходимости для достижения эуволемии должны быть назначены кристаллоиды и коллоиды. При гипотензии, вызванной вазоплегией, препаратом выбора для поддержания адекватного перфузионного давления считается норадреналин. Инотропные агенты используются для лечения миокардиальной дисфункции. Традиционно используют только один или несколько препаратов в комбинации, в низких и средних дозах, в частности: добутамин, адреналин и милринон. При сердечной дисфункции с подозрением на коронарную гипоперфузию рекомендуется использовать внутриаортальную балонную контрпульсацию (ВАБК). Возможность использования устройства поддержки желудочков (LVAD) следует рассматривать до того, как разовьется развернутая картина органной дисфункции. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) может быть разумным решением в качестве моста к восстановлению и/или принятию решения.

Оптимальная стратегия периоперационного использования инотропных препаратов и вазопрессоров в кардиохирургии остается предметом споров, что диктует необходимость проведения дальнейших крупномасштабных многонациональных исследований. Более того, использование ВАБК ассоциировано со значительным уровнем осложнений, включая повреждение артерии, перфорацию аорты, тромбоз бедренной артерии, периферическую эмболизацию, канюляцию бедренной вены, ишемию конечности и висцеральную ишемию.[134]

Cheng и соавт. сравнили новейшие устройства поддержки левого желудочка (LVAD) с ВАБК в мета-анализе исследований пациентов с кардиогенным шоком.[135] Хотя использование (LVAD) обеспечивает более благоприятный гемодинамический профиль по сравнению с ВАБК, применение (LVAD) было ассоциировано с более высокой частотой осложнений (развитие ишемии нижних конечностей, кровотечения, связанного с устройством) без улучшения показателя 30-дневной выживаемости.

Недостатки современных лечебных стратегий диктуют необходимость появления альтернативных решений. Левосимендан благодаря своим кардиопротективным эффектам представляет собой перспективный новый препарат в этой области.

Левосимендан в кардиохирургии

Компанией Орион проводились четыре исследования левосимендана в кардиохирургии. Кроме того, проводилось множество исследований уровня IIS. Результаты этих исследований продемонстрировали, что левосимендан защищает миокард и улучшает перфузию тканей, сводя к минимуму повреждение тканей во время хирургических вмешательств и при реперфузии.

Современные данные свидетельствуют о том, что левосимендан превосходит традиционные инотропные препараты (добутамин, ингибиторы ФДЭ), поскольку проявляет следующие эффекты:

- длительное улучшение гемодинамики
- уменьшение повреждения миокарда
- улучшение клинических исходов и снижение количества дней госпитализации.

Одновременно с левосименданом необходимо вводить вазопрессоры (как и с другими инодилаторами), однако при использовании ингибиторов ФДЭ потребность в вазопрессорах выше.

Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что начинать вводить левосимендан необходимо по возможности раньше (в предоперационном периоде), а не позже (в послеоперационном), хотя оба этих варианта продемонстрировали положительные эффекты.

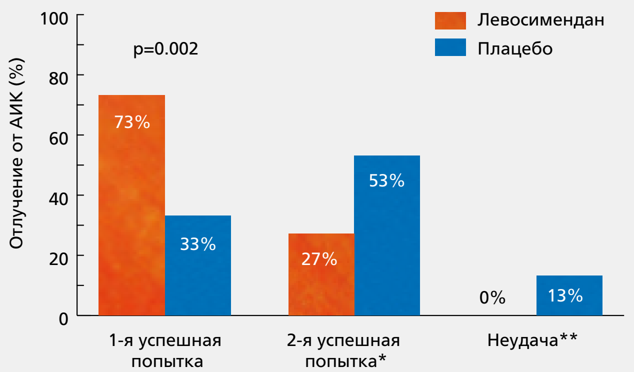
Исследования, спонсированные компанией Орион

В одном из первых исследований, 18-ти пациентам с нормальной ФВ ЛЖ до операции левосимендан вводили после отлучения от аппарата искусственного кровообращения (АИК) по следующей схеме: нагрузочная доза 18 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,2 мкг/кг/мин в течение 6 часов, или 36 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/кг/мин. Исследование проводилось с плацебо контролем.[136] Обе схемы дозирования приводили к значимому повышению сердечного выброса и ударного объема, а также к снижению периферического сосудистого сопротивления. Левосимендан не оказывал влияния на артериальную оксигенацию, хорошо переносился и не проявлял аритмогенных эффектов. Относительно низкая доза левосимендана была также эффективна, как и более высокая доза, при этом низкая доза ассоциировалась с менее выраженной гипотензией и тахикардией.

В другом плацебо-контролируемом исследовании с двумя болюсными дозами левосимендана (8 и 24 мкг/кг), которые вводили 23 пациентам после отлучения от АИК, было показано, что левосимендан приводил к транзиторному повышению сердечного выброса и снижению системного и легочного сосудистого сопротивления, без неблагоприятных эффектов в отношении метаболизма миокарда.[4]

В ходе открытого исследования с применением только болюсного введения препарата в дозе 24 мкг/кг у пациентов после отлучения от АИК левосимендан приводил к транзиторному повышению сердечного выброса и ударного объема, а также к снижению системного сосудистого сопротивления. Левосимендан не нарушал процесс изоволюмической релаксации. Наблюдалось повышение кровотока в шунтах к коронарным артериям.[137]

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 60 пациентов с 3х-сосудистым поражением коронарных артерий и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50% левосимендан сравнивали с плацебо.[107] Введение левосимендана начинали сразу после индукции анестезии с болюса в 12 мкг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Отлучение от АИК с первой попытки, как, первичная конечная точка, успешно осуществлен у 22 пациентов (73%) в группе левосимендана и 10 пациентов (33%) в группе плацебо (p = 0,002). Отношение шансов для неудачной попытки отлучения от АИК с первой попытки составляло 0,182 (95% ДИ, 0,060-0,552) (Рис. 32). Четырех пациентов из группы плацебо не удалось отлучить от АИК и со второй попытки, после чего им был установлен ВАБК. В группе левосимендана таких пациентов не наблюдалось (p=0,112).



* Два пациента из группы левосимендана были отлучены от АИК с первой попытки, однако не продемонстрировали гемодинамических критериев достижения первичной конечной точки.
** Неуспешное отлучение от АИК стало причиной установки ВАБК.

Рисунок 32. Отлучение от аппарата искусственного кровообращения (АИК)кардиохирургических пациентов, получавших терапию левосименданом (12 мкг/кг болюсно с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или плацебо. При второй попытке отлучения от АИК к терапии добавлялся адреналин.[107]

Введение левосимендана ассоциировалось с меньшим уровнем лактата, что свидетельствует о лучшей тканевой перфузии (Рис. 33) и меньшим высвобождением тропонина Т, что свидетельствует о менее выраженном повреждении миокарда (Рис.34).

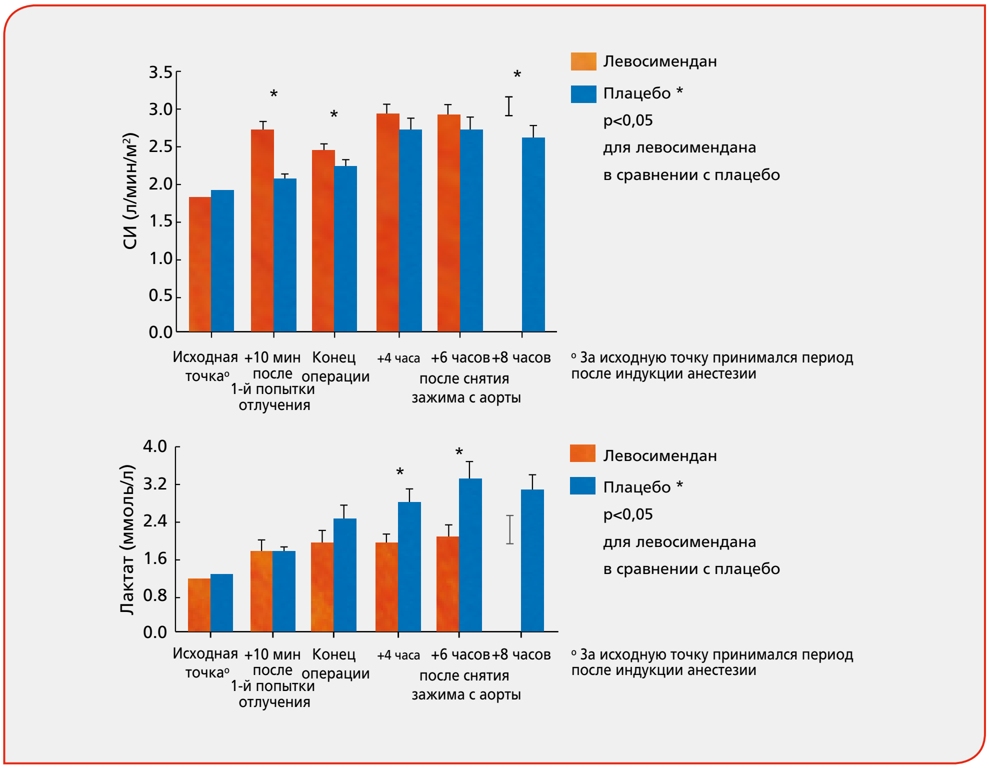


Рисунок 33. Сердечный индекс и уровень лактата сыворотки крови, (среднее значение ± Ст.От.) у кардиохирургических пациентов, получавших терапию левосименданом (12 мкг/кг болюсно с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или плацебо.[107]

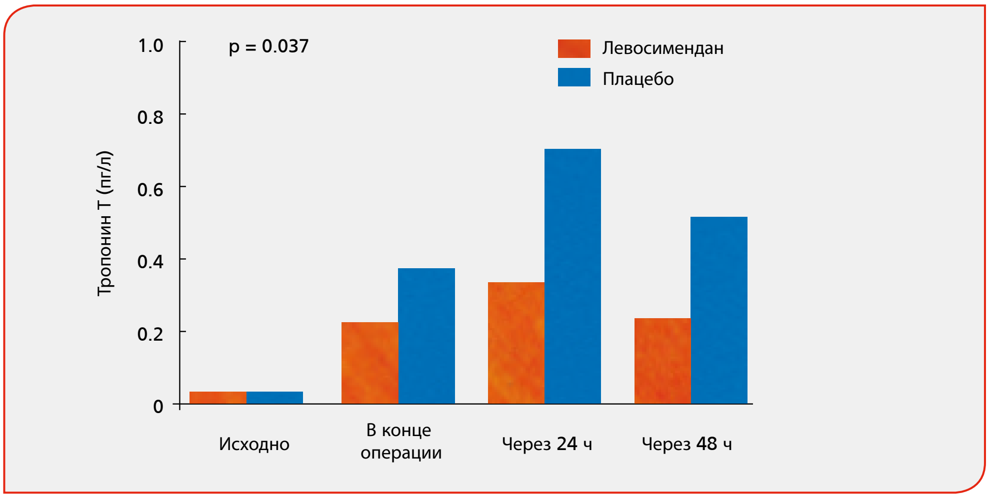


Рисунок 34. Уровень тропонина Т в течение 48 часов у кардиохирургических пациентов, получавших терапию левосименданом (12 мкг/кг болюсно с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или плацебо.[107]

У пациентов, получавших терапию левосименданом, требовалось меньше инотропных препаратов, однако, отмечалась повышенная потребность в вазоконстрикторах.

Исследования, инициированные непосредственно исследователями (IIS)

Ниже приводится описание наиболее важных исследований, инициированных непосредственно исследователями и недавних мета-анализов.

В рандомизированном, ослепленном исследовании на пациентах, подвергавшихся плановым кардиохирургическим операциям с ИК, левосимендан сравнивали с милриноном. В этом исследовании 30 пациентов с предоперационной ФВ ЛЖ < 30% были рандомизированы в группы, получавшие милринон (средняя доза 0,5 мкг/кг/мин в течение 83 часов, n=15) или левосимендан (средняя доза 0,1 мкг/кг/мин в течение 19 часов, n=15).[138] Инфузия исследуемого препарата начиналась сразу после снятия зажима с аорты, кроме того, всем пациентам дополнительно назначался добутамин 5 мкг/кг/мин. Левосимендан продемонстрировал сходные с милриноном эффекты в отношении ударного объема в первые часы после начала операции, сразу после окончания ИК и значимо более выраженные эффекты через 12, 24 и 48 часов после прибытия в ОИТ (Рис. 35).

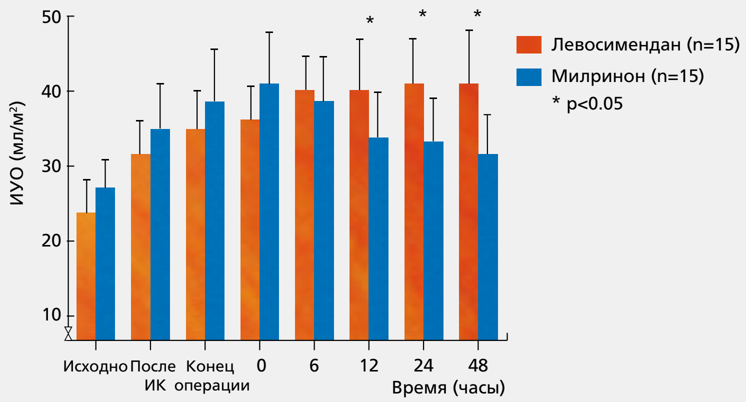


Рисунок 35. Индекс ударного объема (ИУО) (Среднее значение ± Ст.От.) у кардиохирургических пациентов, получавших терапию левосименданом или милриноном, с началом введения в конце ИК.[138]

В группе милринона было отмечено значимо более частое применение добутамина и норадреналина, существенно большая длительность проведения ВАБК и большее время до экстубации трахеи. В этом исследовании была продемонстрирована эффективность левосимендана при введении с небольшой скоростью инфузии (0,1 мкг/кг/мин) без предварительного болюса.

Levin и соавт. провели открытое, рандомизированное исследование с участием кардиохирургических пациентов, у которых в послеоперационном периоде развился синдром низкого сердечного выброса (LCOS).[139] Терапию LCOS осуществляли введением левосимендана (10 мкг/кг в течение 1 часа с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или добутамина (5-12,5 мкг/кг/мин). Диагноз LCOS устанавливался в период до 6 часов после операции на основании следующих критериев: давление заклинивания легочных капилляров ≥ 16 мм рт. ст., сердечный индекс < 2,2 л/мин/м^2 и сатурация смешанной венозной крови < 60%. Всего в исследование было включено 1004 последовательно прооперированных на сердце пациента. LCOS был выявлен у 137 пациентов (13,6%). 69 пациентов были рандомизированы в группу левосимендана и 68 пациентов - в группу добутамина. Левосимендан продемонстрировал более выраженный эффект в отношении сердечного индекса (Рис. 36) и сатурации смешанной венозной крови (Рис. 37), при этом отмечалась меньшая потребность в назначении дополнительных инотропных препаратов (8,7% vs. 36,8%; $p < 0,05$), дополнительных вазопрессоров (11,6% vs. 30,9%; $p < 0,05$) и внутриаортальной баллонной контрпульсации (2,9% vs. 14,7%; $p < 0,05$).

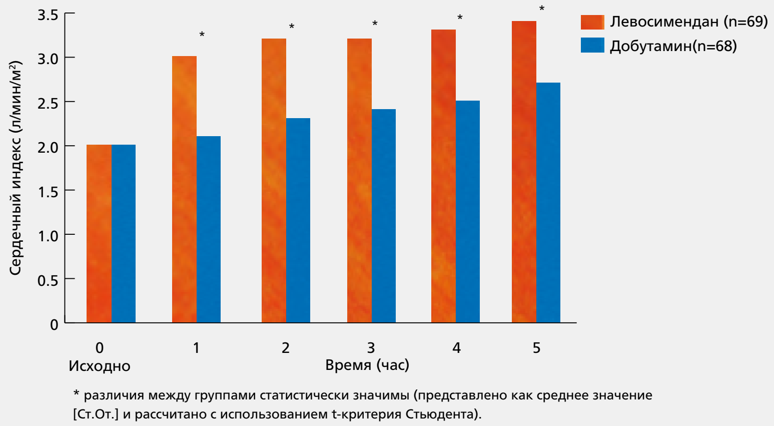


Рисунок 36. Среднее значение сердечного индекса у кардиохирургических пациентов с синдромом низкого сердечного выброса после операции.[139]

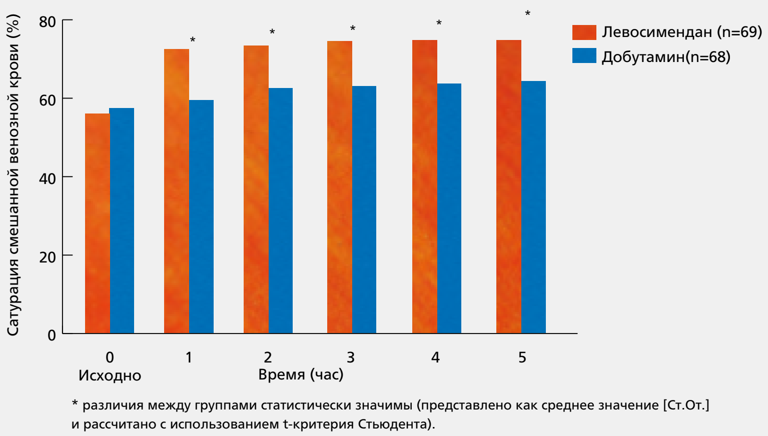


Рисунок 37. Среднее значение сатурации смешанной венозной крови у кардиохирургических пациентов с синдромом низкого сердечного выброса после операции.[39]

Tritapepe и соавт. провели рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование с участием 106 пациентов, подвергнутых плановым операциям многососудистого аортокоронарного шунтирования (АКШ).[84] Левосимендан (24 мкг/кг в течение 10 минут) или плацебо вводились только болюсно перед началом ИК. В группе левосимендана наблюдались значимо более высокие послеоперационные значения среднего артериального давления, сердечного индекса, сердечого выброса и меньшие значения системного сосудистого сопротивления. На фоне введения левосимендана отмечалось значимо меньшее повышение тропонина I. В группе плацебо отмечалась большая потребность в инотропных препаратах, а также более длительное время пребывания на ИВЛ и в ОИТ.

Lahtinen и соавт. опубликовали результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования с участием 200 пациентов, подвергнутых операциям на клапанах сердца или сочетанным операциям на клапанах плюс АКШ.[140] Инфузия левосимендана начиналась сразу после индукции анестезии с болюса в 24 мкг/кг за 30 минут и продолжалась в течение 24 часов со скоростью 0,2 мкг/кг/мин. Критерием первичного исхода была частота острой дисфункции миокарда, которая определялась по таким показателям, как сердечный индекс < 2.0 л/мин/м^2 или невозможность отлучения от АИК с потребностью введения инотропных препаратов в течение по меньшей мере 2-х часов после ИК. Сердечная недостаточность наблюдалась реже в группе левосимендана в сравнении с группой плацебо: 15% в группе левосимендана и 58% в группе плацебо, p < 0,001. Дополнительное введение инотропных средств, адреналина применялось реже в группе левосимендана (отношение рисков 0,11; 95% ДИ 0,01-0,89), а ВАБК (Рис. 38) использовалась у одного пациента (1%) в группе левосимендана и у девяти пациентов (9%) в группе плацебо (отношение рисков 0,11; 95% ДИ 0,01-0,87). Концентрация сердечных ферментов (определение массы МВ фракции КФК - креатинфосфокиназы), свидетельствующих о повреждении миокарда, на первые сутки после операции была ниже в группе левосимендана, p = 0,011. В группе левосимендана отмечалось больше случаев гипотензии и чаще требовался норадреналин; у 83 против 52 пациентов, p < 0,001. Различий в госпитальной и 6-месячной летальности не выявлено (в обеих группах умерло 12% пациентов).

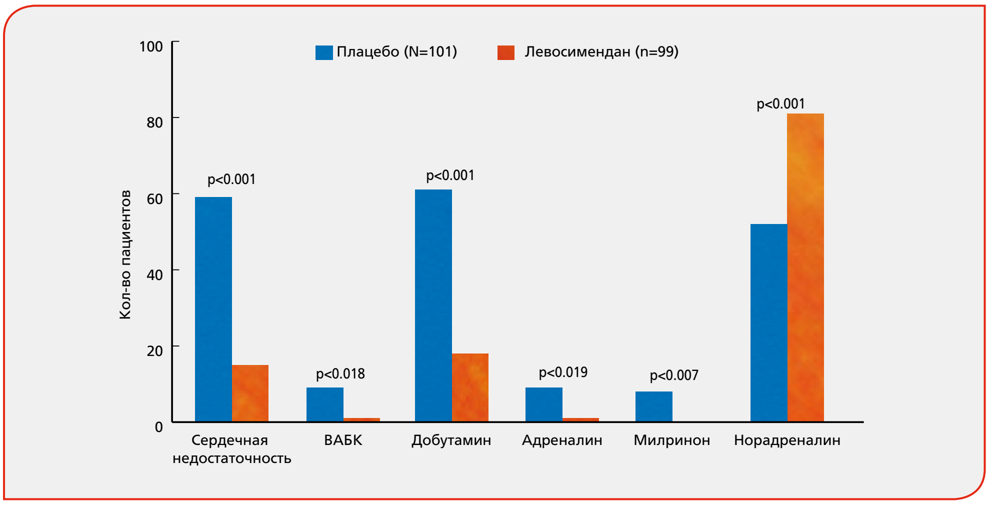


Рисунок 38. Послеоперационная сердечная недостаточность, применение ВАБК и потребность в вазоактивной терапии.[140]

Levin и соавт. провели плацебо контролируемое, рандомизированное исследование у кардиохирургических пациентов с низкой предоперационной ФВ

ЛЖ (< 25%).[141] Пациенты получали 24-часовую инфузию левосимендана (n=127) (10 мкг/кг в течение 1 часа с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 23 часов), или инфузию сходного по внешним признакам плацебо (n=125) перед операцией АКШ. Пациенты, получавшие левосимендан, продемонстрировали меньшую частоту неудач при отлучении от АИК (2,4% vs. 9,6%; p < 0,05), меньшую 30-ти дневную летальность (3,9% vs. 12,8%; p < 0,05), а также меньшую частоту развития LCOS (7,1% vs. с 20,8%; p < 0,05), послеоперационного инфаркта миокарда (0,8% vs. 6,4%; p < 0,05) и почечной недостаточности (5,5% vs.14,4%; p < 0,05). Кроме того, отмечено снижение потребности в инотропных препаратах (7,9% vs. 58,4%; p < 0,05), вазопрессорах (14,2% vs. 45,6%; p < 0,05) и ВАБК (6,3% vs. 30,4%; p < 0,05) (Рис. 39)

Рисунок 39. Исходы получавших левосимендан и плацебо пациентов с низкой предоперационной фракцией выброса p < 0,05 в пользу левосимендана по всем переменным.[141]

Ломиворотов В.В. и соавт. сравнили эффективность левосимендана в сравнении с поддержкой ВАБК у 90 кардиохирургических пациентов с низкой ФВ ЛЖ (<35%).[142] Пациенты случайным образом распределялись в 3 группы. У пациентов группы А за один день до операции профилактически инициировалась ВАБК. У пациентов группы В за один день до операции профилактически инициировалась ВАБК, а после индукции анестезии вводился болюс левосимендана (12 мкг/кг в течение 10 минут) с последующей инфузией в дозе 0,1 мкг/кг/мин. У пациентов группы С после индукции анестезии вводился болюс левосимендана (12 мкг/кг в течение 10 минут) с последующей инфузией в дозе 0,1 мкг/кг/мин. В качестве первичной конечной точки выступал уровень сердечного тропонина I. Тропонин I в группе С через 6 часов после операции был ниже, чем в группе А (p = 0,048). Сердечный индекс в группах В и С был значимо выше, чем в группе А. Длительность пребывания в ОИТ была значимо меньше в группе С, чем в группах А и В (p = 0,001). Потребность в инотропной поддержке, частота осложнений и смертность в группах не отличались между собой.

Gandham и соавт. сравнили гемодинамические эффекты левосимендана и добутамина у 60 пациентов, подвергнутых операциям на митральном клапане с ИК по поводу митрального стеноза.[143] В соответствии с диагнозом, предоперационная ФВ ЛЖ была сохранной (ФВ составляла примерно 60%). При отлучении от АИК пациентам вводили либо левосимендан 0,1 мкг/кг/мин, либо добутамин 5 мкг/кг/мин. В группе левосимендана отмечалась более высокая потребность в дополнительных инотропных препаратах и вазоконстрикторах: В группе левосимендана 7 пациентам потребовалась инфузия адреналина, а 14 пациентам потребовалась инфузия норадреналина, тогда как в группе добутамина только 2 пациентам потребовалась инфузия адреналина и 2 пациентам - инфузия норадреналина ($p < 0,05$ для обоих сравнений). С другой стороны, в группе левосимендана отмечалось продленное действие препарата, о чем свидетельствовал статистически более высокий сердечный индекс через 12 часов после инфузии (последняя точка измерения). Уровень лактата, длительность лечения в ОИТ и длительность ИВЛ были сходны в обеих группах.

Dogan представил результаты рандомизированного, плацебо контролируемого исследования, проводившегося с целью оценить влияние левосимендана в отношении предотвращения фибрилляции предсердий у пациентов со сниженной функцией левого желудочка, подвергающихся плановым операциям коронарного шунтирования.[144] В исследование было включено 200 пациентов. Инфузия левосимендана или плацебо начиналась за 6 часов до операции в ОИТ. В операционной введение левосимендана продолжалось в дозе 24 мкг/кг в виде медленной инфузии через центральный венозный катетер и прекращалось перед началом ИК. В период согревания введение левосимендана начиналось вновь в той же дозе в центральную вену. Фибрилляция предсердий развилась у 12% пациентов в группе левосимендана и у 36% в контрольной группе ($p < 0,05$). Длительность пароксизмов фибрилляции предсердий была значимо короче в группе левосимендана ($4,8 \pm 1.1$ и $6,5 \pm 1,5$ часа; $p = 0,028$). В группе левосимендана отмечалось значимо меньшее высвобождение Тропонина I и MB КФК, а среднее время госпитализации было примерно в два раза больше в контрольной группе ($11,2 \pm 1,2$ vs. $5,3 \pm 0,7$;$p < 0,0001$).

Baysal и соавт. провели проспективное, двойное слепое, рандомизированное исследование с участием 128 пациентов с низкой фракцией выброса (среднее значение 35-38%, диапазон 20-50%), подвергавшихся операциям на митральном клапане.[145] Введение левосимендана начинали с нагрузочной дозы 6 мкг/кг после снятия зажима с аорты с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в дополнение к стандартной инотропной терапии в течение 24 часов. В контрольной группе применялась только стандартная инотропная терапия. В качестве первичной конечной точки избрали влияние левосимендана на послеоперационный почечный клиренс (креатинин сыворотки и расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ]) и было установлено, что в группе левосимендана значения креатинина были ниже, а значения рСКФ были выше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,0001$, $p = 0,009$, соответственно). Четыре пациента (6,3%) в группе левосимендана и 10 пациентов (15,6%) в контрольной группе потребовали заместительной почечной терапии (RRT) ($p = 0,089$). Применение инотропных препаратов и ВАБК было сравнимо между группами, 83-86% и 25-27%, соответственно. Частота встречаемости ИМ и летальность были существенно ниже среди пациентов из группы левосимендана, 8% в сравнении с 13% и 6% в сравнении с 16%, соответственно.

В США продолжается III фаза регуляторного исследования, в которое предполагается включить 760 пациентов, подвергающихся кардиохирургическим операциям. У пациентов в предоперационном периоде выявляется сниженная фракция выброса и левосимендан назначается профилактически для предотвращения развития синдрома низкого сердечного выброса.[146]

Мета-анализы в кардиохирургии

Опубликовано несколько мета-анализов, посвященных влиянию левосимендана на исходы в кардиохирургии.

В мета-анализе, представленном Landoni и соавт., у 440 пациентов, подвергшихся кардиохирургическим операциям, левосимендан продемонстрировал статистически значимо меньшую летальность в сравнении с контрольной группой пациентов (5% vs. 13%, p = 0,003).[14] Кроме того, в группе пациентов, получавших левосимендан в сравнении с контрольной группой статистически значимо реже развивались послеоперационный инфаркт миокарда (1% vs. 6%), фибрилляция предсердий (23% vs. 31%) и острая почечная недостаточность (7% vs. 24%).

Maharaj и Metaxa выполнили сходный мета-анализ с большим количеством пациентов и получили похожие результаты.[147] В их мета-анализ включено 729 пациентов из 17 исследований. Левосимендан ассоциировался со снижением летальности после коронарной реваскуляризации (19/386 в группе левосимендана vs. 39/343 в контрольной группе) (отношение шансов 0,40, 95% ДИ 0,21-0,76, p = 0,005). Левосимендан также оказывал положительное влияние на сердечный индекс (разность средних значений - 1,63, 95% ДИ 1,43-1,83, p < 0,00001), длительность пребывания в ОИТ (разность средних значений - 26 часов 95% ДИ 46-6, p = 0,01) и ассоциировался со снижением частоты развития фибрилляции предсердий (отношение шансов 0,54, 95% ДИ 0,36-0,82, p = 0,004) и уровня тропонина I (разность средних значений - 1,59, 95% ДИ 1,78-1,40, p < 0,00001).

Landoni и соавт. провели мета-анализ летальности при внутривенном введении левосимендана и идентифицировали 17 исследований с участием кардиохирургических пациентов.[16] Всего в эти исследования включено 1233 пациентов (из которых 635 получали левосимендан). Левосимендан ассоциировался со значимым снижением летальности среди кардиохирургических пациентов в сравнении с контрольной группой (5,8% в группе левосимендана vs. 12,9% в контрольной группе; отношение рисков - 0,52 с 95% ДИ 0,35-0,76) (Рис. 40).

Harrison и соавт. в своем мета-анализе разделили пациентов на группы в зависимости от предоперационных значений фракции выброса.[148] Всего в мета-анализ было включено 1155 пациентов. Пациенты со средним значением ФВ < 40% распределялись в группу низкой ФВ. Совокупные результаты продемонстрировали снижение летальности на фоне применения левосимендана (разность рисков [РР]-4,2%; 95% ДИ%, -7,2%, -1.1%; p = 0,008).

Анализ в подгруппах показал, что этот положительный эффект наблюдался только в исследованиях с низкой ФВ (РР -7.0%; 95% ДИ -11,0%, -3.1%; p < 0,001). В подгруппе с сохранной ФВ положительного влияния не наблюдалось (РР +1.1%; 95% ДИ -3,8%, +5,9%; p = 0,66). Значимое снижение также было отмечено по таким показателям как потребность в проведении диализа (РР -4,9%; 95% ДИ -8,2%, -1,6%; p = 0,003), послеоперационная фибрилляция предсердий (РР -8.1%; 95% ДИ -13,3%, -3.0%; p = 0,002) и повреждение миокарда (РР -5.0%; 95% ДИ -8,3%, -1,7%; p = 0,003). Авторы пришли к выводу, что применение левосимендана ассоциировалось со снижением летальности и частоты наступления других неблагоприятных исходов у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим операциям, причем данные благоприятные эффекты в наибольшей степени проявлялись среди пациентов со сниженной ФВ (< 40%).

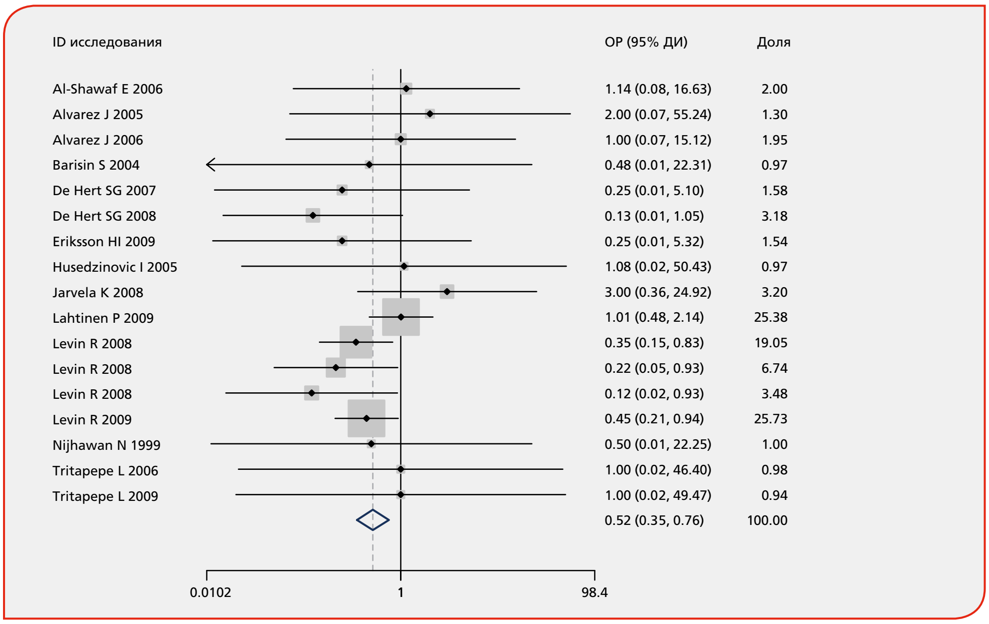


Рисунок 40. Диаграмма, отражающая риск летальности при сравнении левосимендана с контрольной группой в условиях кардиохирургии.[16]

ТЯЖЕЛАЯ ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Введение

Большинство пациентов с сердечной недостаточностью вследствие сниженной ФВ ЛЖ положительно реагируют на фармакологические и нефармакологические лечебные меры и характеризуются хорошим качеством жизни и улучшением выживаемости.[149] Однако, некоторые пациенты не испытывают улучшения или симптомы быстро возвращаются несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Для таких пациентов характерно наличие симптомов в покое или при минимальной нагрузке (III-IV ФК NYHA), включая выраженную утомляемость; пациенты не могут осуществлять большинство действий из спектра своей повседневной активности; часто у них отмечаются признаки сердечной кахексии; и как правило требуются частые или длительные госпитализации для проведения интенсивной терапии. Эти пациенты представляют наиболее выраженную степень тяжести сердечной недостаточности и должны рассматриваться как кандидаты для специализированных методов лечения: механическая поддержка сердца, инотропная поддерживающая терапия, трансплантация сердца или уход в специализированных учреждениях (хоспис). Перед тем как считать пациента имеющим рефрактерную сердечную недостаточность, врач должен подтвердить диагноз, выявить любые провоцирующие состояния и удостовериться в том, что все современные медицинские стратегии ведения таких пациентов были оптимально применены.[149]

Пациенты с рефрактерной сердечной недостаточностью часто госпитализируются в связи с клиническим ухудшением, и во время таких поступлений, они как правило получают инфузию как препаратов с положительным инотропным действием (добутамин, допамин или милринон), так и вазодилататоров для улучшения функции сердца, увеличения диуреза и стабилизации клинического состояния.[149]

Несмотря на улучшение показателей гемодинамики и симптоматики в небольших клинических исследованиях, возникают опасения в отношении безопасности постоянной или периодической инотропной поддержки. Добутамин и милринон повышают потребность миокарда в кислороде и концентрацию внутриклеточного кальция, что увеличивает риск развития аритмий и, возможно, обуславливает повышение летальности.[150,151] Теоретические преимущества левосимендана по сравнению с этими препаратами включают:

- Отсутствие увеличения концентрации внутриклеточного кальция или потребности миокарда в кислороде.
- Длительное действие вследствие образования активного метаболита.
- Благоприятные гемодинамические (ДЗЛК и СВ), нейрогормональные (натрийуретические пептиды) и симптоматические эффекты.
- Синергия эффектов у пациентов, получающих бета-блокаторы.
- Улучшение работы функции почек и перфузии периферических органов.
- Мета-анализ исследований декомпенсированной сердечной недостаточности показал большую эффективность левосимендана по снижению летальности в сравнении с плацебо и добутамином.

Левосимендан при тяжелой хронической сердечной недостаточности

Имеются сообщения о нескольких небольших IIS исследований, в которых левосимендан повторно вводился пациентам с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Далее приводится краткое описание этих исследований. Результаты можно суммировать следующим образом:

- Улучшение гемодинамики, нейрогормонального статуса и клинического исхода.
- Полученные данные в большей степени свидетельствуют в пользу

левосимендана, чем какого-либо другого препарата с инотропным действием.

- Оптимальная схема дозирования пока не разработана.

Nanas и соавт. у 36 последовательно включенных в исследование пациентов с сердечной недостаточностью IV ФК NYHA, резистентных к 24-часовой непрерывной инфузии добутамина, осуществляли 1) непрерывную инфузию добутамина 10 мкг/кг/мин в течение по меньшей мере 48 часов, с последующими еженедельными (или более частыми, если необходимо) прерывистыми инфузиями по 8 часов (n=18) или 2) после первоначальной 24-часовой инфузии добутамина, 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мкг/кг/мин), с последующими 24-часовыми инфузиями раз в две недели, в той же дозе.[152] Добавление периодической инфузии левосимендана сопровождалось увеличением выживаемости (уровень 45-дневной выживаемости составил 6% vs. 61%; p=0,0002).

Mavrogeni и соавт. провели открытое проспективное исследование с участием 50 пациентов с далеко зашедшей сердечной недостаточностью (III или IV ФК NYHA).[153] Половина пациентов получали 24-часовую инфузию левосимендана (0,1-0,2 мкг/кг/мин, после нагрузочной дозы 6 мкг/кг) один раз в месяц в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной терапии, а другая половина пациентов получала только стандартную терапию. В конце исследования доля пациентов, сообщавших об улучшении симптомов СН была больше в группе левосимендана, чем в контрольной группе (65% vs. 20%; $p < 0,01$). Через 6 месяцев, в группе левосимендана отмечалось значимое повышение среднего значения ФВ ЛЖ (28 ± 7%; $p = 0,003$ vs. контрольной группой 21 ± 4%). Значимых различий в результатах 24-часового Холтеровского мониторинга между группами не наблюдалось (Таблица 8).

В группе левосимендана за время 6-месячного периода наблюдения умерли 2 пациента, в сравнении с 8 пациентами в контрольной группе ($p < 0,05$).

Parissis и соавт. провели открытое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование с участием 25 пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью.[154] Пациентам назначали пять инфузий левосимендана, каждая в течение 24 часов (болюс 6 мкг/кг/10 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин) каждые 3 недели (n=17) или плацебо (n=8). Терапия левосименданом сопровождалась значимым уменьшением конечно-систолических и конечно-диастолических размеров и объемных показателей сердца ($p < 0,01$ в сравнении с исходным состоянием). Также отмечалось значимое увеличение ФВ ЛЖ и снижение конечно-систолического напряжения стенки левого желудочка. В группе левосимендана наблюдалось значимое снижение NT-proBNP ($p < 0,01$), С реактивного белка высокой чувствительности ($p < 0,01$) и плазменного IL-6 ($p = 0,05$). Количество пациентов с положительным тропонином Т (≥ 0,01 нг/мл) в двух группах не отличалось на исходном этапе, но было значимо выше в группе плацебо при последней оценке ($p < 0,05$). В группе плацебо статистически значимых улучшений любого из переменных значений не отмечено.

Таблица 8. Эхокардиографические и Холтеровские параметры у пациентов, получавших терапию левосименданом и пациентов контрольной группы при включении в исследование и через 6 месяцев лечения.[153]

Переменная	Левосимендан		Контрольная группа		значение p[a]
	При включении	Через 6 мес	При включении	Через 6 мес	
ФВ ЛЖ (%)	22±6	28±7	22±5	21±4	0.003
КДО (мл/м^2)	138±20	120±20	145±30	157±25	0.0001
КСО (мл/м^2)	98±25	82±20	99±28	107±21	0.044
Степень МР	2.4±1.0	1.5±0.8	2.5±0.6	2.7±0.6	0.0001
СДПЖ (мм рт. ст.)	61±16	50±13	61±14	63±14	0.052
Среднее значение ЧСС (уд/мин)	78±13	79±6	80±13	82±10	NS
СВЭ	393±115	358±63	402±120	415±180	NS
ЖЭ	1535±1256	2010±1188	1610±1150	1710±1190	NS
Парные ЭС	89±57	104±88	95±40	100±45	NS
НУЖТ	8±5	12±6	10±7	13±6	NS

[a] Значение P для повторных измерений в рамках дисперсионного анализа (при включении vs. через 6 месяцев) группы левосимендана и контрольной группы

ФВ ЛЖ = фракция выброса левого желудочка, КДО = конечно-диастолический объем, КСО = конечно-систолический объем, МР = митральная регургитация, СДПЖ = систолическое давление правого желудочка, ЧСС = частота сердечных сокращений, СВЭ = суправентрикулярная экстрасистолия, ЖЭ = желудочковые экстрасистолы, НУЖТ= неустойчивая желудочковая тахикардия

У 63 пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью терминальной стадии были исследованы эффекты долгосрочной, повторной терапии левосименданом, добутамином и комбинацией левосимендана с добутамином. Трем группам, в каждой из которых было по 21 пациенту, назначалась терапия добутамином 10 мкг/кг/мин, левосименданом 0,3 мкг/кг/мин, или комбинацией добутамина 10 мкг/кг/мин и левосимендана 0,2 мкг/кг/мин. Длительность инфузий составляла 6 часов, а проводились они еженедельно в течение 6 месяцев. Все пациенты получали перорально амиодарон (400 мг/день). 6-месячная выживаемость составила 80% в группе изолированного применения левосимендана и 48% в группе изолированного применения добутамина. Значимое повышение сердечного индекса и значимое снижение давления заклинивания легочных капилляров наблюдалось только в группе левосимендана.[155]

Компания Орион спонсировала проведение исследования с участием 28 пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) различной этиологии (включая вторичную ЛГ вследствие левосторонней сердечной недостаточности).[156] Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы левосимендана и плацебо. Всего они получили пять инфузий исследуемого препарата. Первая 24-часовая инфузия левосимендана (12 мкг/кг болюсно, с последующей поддерживающей инфузией 0,1-0,2 мкг/кг/мин) привела к значимому снижению сопротивлению легочных сосудов (СЛС) (Рис. 41). Далее левосимендан вводился каждые 2 недели в виде 6-часовой инфузии со скоростью 0,2 мкг/кг/мин. Согласно полученным данным эти повторные введения были безопасны и сходные эффекты в отношении СЛС сохранялись вплоть до последней инфузии (Рис. 41).

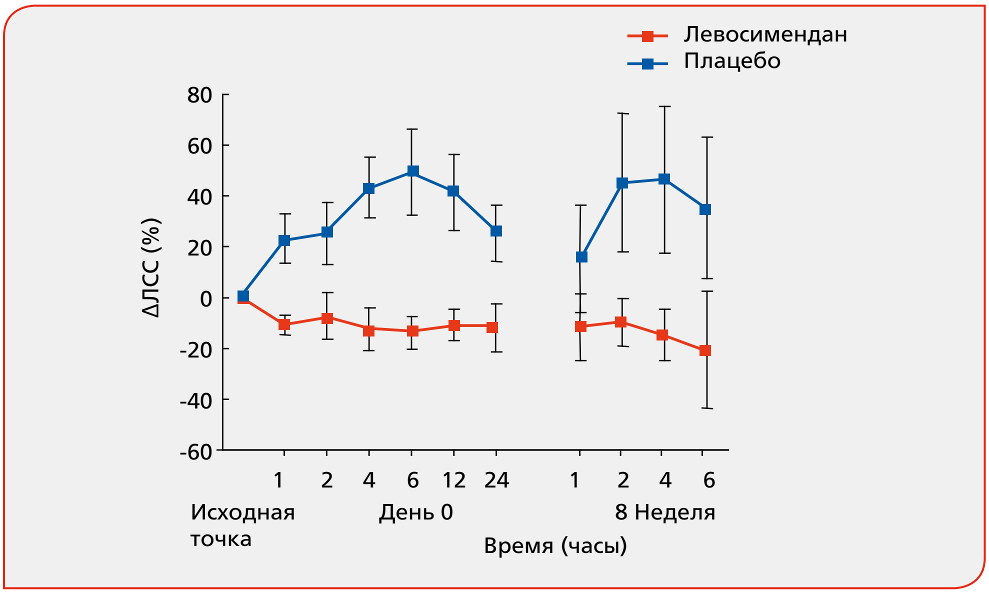


Рисунок 41. Среднее значение ± Ст.Ош.Ср. изменения легочного сосудистого сопротивления во время 24-часовой и 6-часовой инфузии левосимендана пациентам с легочной гипертензией в день 0 и на 8 неделе, соответственно.[156]

Наиболее крупное исследование с повторным применением левосимендана было проведено Altenberger и соавт.[157] Левосимендан или плацебо вводились в виде 6-часовой инфузии со скоростью 0,2 мкг/кг/мин каждые 2 недели (4 инфузии на каждого пациента) 120 пациентам с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Первичной конечной точкой были доля пациентов с улучшением результата теста 6-ти минутной ходьбы ≥ 20% и увеличением оценки по Канзасскому Опроснику больных с Кардиомиопатией ≥ 15%. Значимых различий между группами не выявлено; 19% пациентов, получавших левосимендан и 15,8% пациентов, получавших плацебо, достигли конечной точки (отношение шансов 1,25; 95% доверительный интервал 0,44-3,59; p = 0,810). В сравнении с плацебо, левосимендан ассоциировался с 50% снижением риска смерти от заболевания сердца (4 в сравнении с 1), трансплантации сердца (2 в сравнении с 1) или острой сердечной недостаточности (14 в сравнении с 9), однако, выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (отношение рисков 0,50, 95% ДИ 0,24 - 1,025; p = 0,069).

Опубликовано два мета-анализа повторного применения левосимендана.[158, 159] Оба исследования показали значимый положительный эффект левосимендана в отношении снижения летальности (Рис. 42).

Исследование подгруппы	Левосимендан Общее событий	Левосимендан количество	Контрольная группа Общее событий	Контрольная группа количество	Доля	Отношение рисков метод Мантеля-Хензеля, случайное распределение, 95% ДИ
Altenberger 2013	1	63	4	57	3.3%	0.23 (0.03, 1.96)
Berger 2007	6	19	7	21	19.0%	0.95 (0.39, 2.32)
Bonios 2012	4	21	8	21	14.2%	0.50 (0.18, 1.41)
Kleber 2009	0	16	1	8	1.6%	0.18 (0.01, 3.91)
Malfatto 2012	4	22	4	11	10.95%	0.50 (0.15; 1.63)
Mavrogeni 2007	2	25	8	25	7.3%	0.25 (0.06; 1.06)
Nanas 2005	7	18	17	18	43.8%	0.41 (-.23; 0.70)
Всего (95% ДИ)		**184**		**161**	**100.0%**	**0.47 (0.32, 0.70)**
Общее количество событий	**24**		**49**			

Гетерогенность: Тау2 = 0,00; Хи2 = 4,16, df (степени свободы) = 6 (P = 0,66); I2 = 0%

Тест на общий эффект: Z= 3.76 (P = 0,0002)

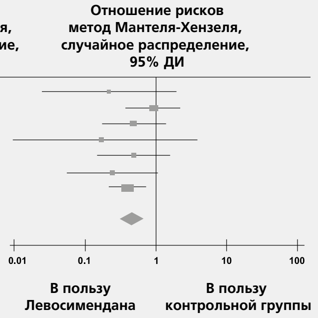


Рисунок 42. Мета-анализ: снижение летальности при повторном применении левосимендана.[158]

ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Введение

Правожелудочковая недостаточность наиболее часто связана с левожелудочковой сердечной недостаточностью. Бивентрикулярная недостаточность характеризуется относительно худшими исходами в сравнении с изолированной левожелудочковой недостаточностью. При изолированной правожелудочковой недостаточности отмечается синдром низкого выброса при отсутствии застоя в легких. Кроме того, определяется повышенное давление в яремных венах с застоем в печени или без застоя, а также низкое давление наполнения левого желудочка.[160] Правожелудочковая недостаточность может быть обусловлена ишемией миокарда, объемной перегрузкой и/или перегрузкой давлением.[160] Теоретические преимущества применения левосимендана при правожелудочковой недостаточности:

- Улучшает сократимость правого (и левого) желудочка посредством сенситизации тропонина С к кальцию.
- Снижает постнагрузку для правого (и левого) желудочка посредством открытия $K_{АТФ}$ каналов.
- Антиишемические эффекты опосредованные через мито$K_{АТФ}$ каналы
- Не увеличивает потребность миокарда в кислороде.
- Не увеличивает потребность правого (или левого) желудочка.
- Длительное действие вследствие образования активного метаболита.

Левосимендан при правожелудочковой недостаточности

С участием пациентов с правожелудочковой недостаточностью было проведено несколько исследований уровня IIS. В этих исследованиях было показано, что левосимендан проявляет следующие свойства:

- Снижает исходно повышенную постнагрузку правого желудочка.
- Улучшает сократимость правого желудочка.
- Улучшает диастолическую функцию правого желудочка.

Parissis и соавт. провели плацебо контролируемое исследование с участием 54 пациентов с тяжелой (далеко зашедшей) правожелудочковой СН (III-IV ФК NYHA, ФВ ЛЖ < 35%). В ходе исследования было показано, что левосимендан (0,1-0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) приводил к улучшению допплеровских эхокардиографических показателей систолической и диастолической функции правого желудочка.[161]

Poelzl и соавт. вводили левосимендан (6-12 мкг/кг болюс + инфузия 0,075-0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) 18 пациентам с острой сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ ≤ 30%, сердечный индекс ≤ 2,5 л/мин/м^2, давление в правом предсердии ≥10 мм рт. ст., давление заклинивания легочных капилляров ≥ 15 мм рт. ст.).[162] Левосимендан приводил к улучшению сократимости правого желудочка, но не влиял на постнагрузку правого желудочка.

Russ и соавт. оценивали функцию правого желудочка у 25 последовательно включенных в исследование пациентов с острым инфарктом миокарда и кардиогенным шоком, не реагирующих адекватным образом на традиционную терапию.[163] 24-часовая инфузия левосимендана (12 мкг/кг болюс + инфузия 0,1-0,2 мкг/кг/мин) приводила к снижению СЛС и улучшению индекса мощности сердца (включая как правый, так и левый желудочек), что свидетельствовало о снижении постнагрузки правого желудочка и улучшении сократимости правого желудочка.

Morelli и соавт. исследовали 35 пациентов на ИВЛ с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), связанным с септическим шоком.[164] Пациенты получали 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мкг/кг/мин, n=18) или плацебо (n=17). Левосимендан приводил к снижению повышенного легочного давления, (СЛС и среднее давление в легочной артерии [$ДЛА_{ср}$]) и улучшению сердечного индекса и фракции выброса правого желудочка, а также насыщения кислородом смешанной венозной крови.

Ebade и соавт. исследовали 50 педиатрических пациентов с высоким систолическим давлением в легочной артерии ($ДЛА_{сист}$), подвергавшихся хирургической коррекции дефектов перегородки сердца. Левосимендан (15 мкг/кг болюс с последующей инфузией 0,1-0,2 мкг/кг/мин) превосходил добутамин (4-10 мкг/кг/мин) в части снижения $ДЛА_{ср}$ и повышения сердечного индекса.[165]

КАРДИОГЕННЫЙ ШОК

Введение

Кардиогенный шок представляет собой редкое, но зачастую фатальное осложнение острого коронарного синдрома (ОКС). Как правило, это ОКС в виде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). В основе патофизиологии этого состояния лежит выраженная депрессия сократимости миокарда и его можно определить как снижение сердечного выброса с признаками тканевой гипоксии на фоне адекватного внутрисосудистого объема.[166]

Гемодинамические критерии кардиогенного шока:

- Устойчивая гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. в течение > 30 минут).
- Гипоперфузия органов (холодные конечности или диурез < 30 мл/ч).
- Снижение сердечного индекса (< 2,2 л/мин/м^2).

Стандарт терапии состоит из первичного ЧКВ при остром инфаркте миокарда, введения жидкости, вазопрессоров, инотропов и проведения ВАБК[167], хотя роль ВАБК в последнее время вызывает споры вследствие разочаровывающих результатов исследования IABP-SHOCK II.[168]

Левосимендан может улучшать сократимость миокарда и уменьшать зону повреждения ишемизированного миокарда в подобных условиях.[169,170]

Левосимендан при кардиогенном шоке

Данные по применению левосимендана при кардиогенном шоке по прежнему скудны и получены в нескольких исследованиях уровня IIS. Добавление левосимендана к стандартной терапии при кардиогенном шоке представляется безопасным и способствует улучшению гемодинамики. Современные исследования слишком малы, чтобы делать какие-либо заключения относительно влияния на выживаемость.

В одном нерандомизированном проспективном исследовании с участием 22 пациентов гемодинамические эффекты левосимендана (болюс 12 мкг/кг, с последующей непрерывной инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов) сравнивали с ВАБК у пациентов с ОКС (STEMI/Non-STEMI) и кардиогенным шоком после первичной стабилизации гемодинамики (добутамин +/- эпинефрин) и проведения ЧКВ. Через 24 часа обе терапевтические стратегии приводили к схожим гемодинамическим эффектам, однако в группе левосимендана положительные эффекты проявлялись раньше; значимое улучшение показателей сердечного индекса и системного сосудистого сопротивления у пациентов получавших терапию левосименданом отмечалось через 3 часа от начала лечения, чего не было зарегистрировано в группе ВАБК.[169]

Fuhrmann и соавт. провели проспективное, рандомизированное, открытое исследование в котором сравнивали левосимендан и эноксимон (ингибитор ФДЭ-III) при рефрактерном кардиогенном шоке на фоне ОИМ.[170]

Стандартная терапия состояла из незамедлительной реваскуляризации посредством чрескожного коронарного вмешательства; ВАБК, введения жидкости и традиционных инотропных препаратов. 32 пациента были рандомизированы в группы, получавшие левосимендан (нагрузочная доза 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 23 часов) или эноксимон (нагрузочная доза 0,5 мкг/кг с последующей инфузией 2-10 мкг/кг/мин). Несмотря на отсутствие значимых различий по инвазивным гемодинамическим показателям, выживаемость через 30 дней была значимо выше в группе левосимендана (Рис. 43) (69% vs. 37%, p = 0,023). У пациентов, получавших левосимендан, отмечалась меньшая совокупная доза потребления катехоламинов в течение 72 часов от начала лечения. Системное воспаление, оценивавшееся по наличию лихорадки и лейкоцитоза, выявлялось реже в группе левосимендана, что может обуславливаться его противовоспалительными эффектами.

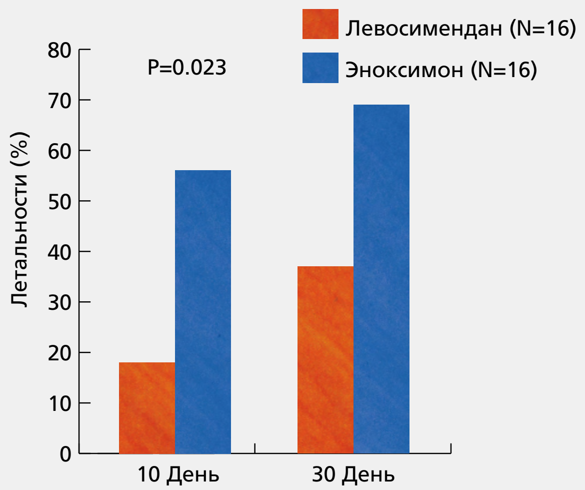


Рисунок 43. Летальность среди пациентов с кардиогенным шоком, получавших терапию левосименданом или эноксимоном.[170]

Samimi-Fard и соавт. сравнивали эффекты левосимендана (болюс 24 мкг/кг, с последующей непрерывной инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов) и добутамина (5 мкг/кг/мин в течение 24 часов) у 22 пациентов с кардиогенным шоком. Левосимендан приводил к улучшению инвазивных показателей гемодинамики (сердечный индекс, индекс мощности сердца и давление заклинивания легочных капилляров) и допплеровских эхокардиографических показателей систолической (ФВ ЛЖ) и диастолической функции (время изоволюмической релаксации, соотношение E/A) в значимо большей степени в сравнении с добутамином, однако 3 пациента из группы левосимендана и 1 пациент из группы добутамина умерли в течение 1 года последующего наблюдения (не значимо).[171]

Omerovic и соавт. не смогли выявить каких-либо различий в исходах между пациентами, получавшими и не получавшими левосимендан по поводу кардиогенного шока.[172] Следует отметить, что это исследование было нерандомизированным, одноцентровым и включало 46 пациентов, получавших терапию левосименданом в 2004-2005 году, с последующим включением 48 пациентов, не получавших левосимендан в 2005-2006.

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Введение

Сепсис и септический шок являются частыми причинами смерти в ОИТ - смертность достигает 70%. Сепсис вызывает депрессию миокарда обоих желудочков за счет снижения реакции бета-адренорецепторов на эндогенные и экзогенные катехоламины, а также за счет снижения чувствительности сократительных миофиламентов к кальцию. Таким образом, левосимендан теоретически можно рассматривать как полезный альтернативный препарат, способный поддержать функцию сердца при септическом шоке.[173]

Левосимендан при септическом шоке

К настоящему времени проведено лишь несколько исследований уровня IIS, посвященных применению левосимендана при септическом шоке. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что левосимендан потенциально способен оказывать благоприятные эффекты в этой крайне уязвимой популяции пациентов.

Morelli и соавт. рандомизировали 28 септических пациентов с сохраняющейся дисфункцией ЛЖ после 48 часов традиционной терапии в группы, получавшие 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мкг/кг/мин, n=15) или добутамина (5 мкг/кг/мин, n=13).[174] В дополнение к улучшению гемодинамических показателей, введение левосимендана сопровождалось улучшением кровотока в слизистой оболочке желудка, клиренса креатинина и диуреза, а также снижением уровня лактата без негативного влияния на среднее артериальное давление (Таблица 9).

Таблица 9. Гемодинамические и лабораторные показатели у септических пациентов с левожелудочковой дисфункцией, получавших левосимендан или добутамин.[174]

Показатель	Левосимендан		Добутамин	
	Исходная точка	Через 24 ч	Исходная точка	Через 24 ч
СИ (л мин$^{-1}$м$^{-2}$)	4.1 ± 0.2	4.5 ± 0.2*	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.1
ДЛАср (мм рт. ст.)	26.2 ± 2.4	23.1 ± 2.4*,***	26.7 ± 1.0	26.6 ± 1.1
ДЗЛК (мм рт. ст.)	16.8 ± 1.2**	12.0 ± 0.6*,***	13.9 ± 0.6	14.4 ± 0.7*
АДср (мм рт. ст.)	76.2 ± 2.8	75.0 ± 3.3	74.7 ± 2.4	73.9 ± 1.7
ФВ ЛЖ (%)	37.1 ± 3.0	45.4 ± 8.4*	37.3 ± 2.6	40.8 ± 11.3
ПСЖ (%)	-	55.3 ± 20.1***	-	2.5 ± 4.7
Лактат в артериальной крови (ммоль л-1)	4.9 ± 1.2	3.7 ± 0.7*,***	5.2 ± 1.1	5.2 ± 1.0
Клиренс креатинина (мл мин$^{-1}$)	43.9 ± 12.8	72.1 ± 16.2*,***	51.2 ± 17.0	51.3 ± 13.3

*P < 0,05 исходный уровень в сравнении с точкой в 24 часа, **p < 0,05 левосимендан относительно добутамина на исходном этапе,

***p < 0,05 левосимендан относительно добутамина через 24 часа

СИ = сердечный индекс, ДЛАср = среднее давление в легочной артерии, ДЗЛК = давление заклинивания легочных капилляров, АДср = среднее артериальное давление, ФВ ЛЖ = фракция выброса левого желудочка, ПСЖ = перфузия слизистой желудка

В другом исследовании Morelli и соавт. назначали 35 пациентам на механической вентиляции с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), связанным с септическим шоком, 24-часовую инфузию левосимендана (0,2 мкг/кг/мин, n=18) или плацебо (n=17).[164] Левосимендан приводил к снижению ранее повышенного давления в легочной артерии (ЛСС и ДЛАср) и повышению сердечного индекса и фракции выброса правого желудочка, а также сатурации кислородом смешанной венозной крови.

При исследовании механизма действия препарата Morelli и соавт. показали, что левосимендан приводил к улучшению микроциркуляции в сублингвальной слизистой у пациентов с септическим шоком.[175] Этот результат может объяснять благоприятные эффекты левосимендана в отношении, например, почечной функции и слизистой желудка[174], поскольку дисфункция конечных органов как правило связана с нарушением функции микрососудов.

Memis и соавт. продемонстрировали результаты исследования 30 пациентов с септическим шоком. При сравнении с добутамином, левосимендан, помимо улучшения гемодинамики, также значимо улучшал перфузию внутренних органов, что оценивалось по скорости вымывания индоцианового зеленого из плазмы крови.[132]

В ретроспективном анализе 420 пациентов с септическим шоком было показано, что применение инотропных средств ассоциировалось с повышением 90-дневной летальности (как без коррекции, так и после поправки на инотропную терапию). Однако, несмотря на то, что применение традиционных инотропных препаратов (добутамина и адреналина, по отдельности или в комбинации) продемонстрировало значимое повышение летальности, такого эффекта не наблюдалось при использовании левосимендана.[176]

В Великобритании продолжается исследование LeoPARDS, плацебо контролируемое многоцентровое исследование с участием 516 пациентов с септическим шоком, получающих терапию левосименданом. Авторы опубликовали дизайн исследования.[177]

ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Опубликованы различные клинические случаи, неконтролируемые небольшие серии наблюдений или мелкие сравнительные исследования применения левосимендана, например, при некардиохирургических операциях, кардиомиопатии Такоцубо, у пациентов с неудачами при отлучении от аппарата ИВЛ, при отравлении блокаторами кальциевых каналов и у педиатрических пациентов. Результаты свидетельствуют в пользу левосимендана, однако интерпретация их затруднена вследствие, например, отсутствия препарата сравнения, слишком малой выборки пациентов, и поэтому существует потребность в проведении более крупных сравнительных исследований для выявления потенциальных преимуществ препарата.

Некардиохирургические операции

Застойная сердечная недостаточность представляет собой относительно часто встречающееся сопутствующее состояние у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим операциям. Она устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами, в частности, с двукратным повышением летальности.[178] Левосимендан может играть определенную роль в предоперационной подготовке миокарда у таких пациентов.[179] Katsaragakis и соавт.[180] представили результаты исследования применения левосимендана у пациентов высокого риска, подвергающихся абдоминальным операциям, а Ponschab и соавт.[181] описали как инфузия левосимендана приводит к улучшению гемодинамики у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, подвергавшихся неотложным операциям по поводу перелома шейки бедра. Обе группы исследователей продемонстрировали, что введение левосимендана безопасно и наблюдали улучшение фракции выброса, эхокардиографических показателей, а также целого ряда показателей гемодинамики как интраоперационно, так и после операции. Недостаток этих исследований состоит в отсутствии контрольной группы.

Кардиомиопатия Такоцубо

Поскольку важным пусковым фактором развития кардиомиопатии Такоцубо считается обнаружение супрафизиологических доз катехоламинов и стресс-индуцированных нейропептидов в плазме крови, традиционные инотропы могут быть не рациональным выбором для лечения.

На неклинической модели кардиомиопатии Такоцубо было показано, что левосимендан способен восстанавливать функцию сердца при апикальной адреналин – индуцированной кардиомиопатии.[182]

Эффекты левосимендана при кардиогенном шоке или отеке легких, связанных с кардиомиопатией Такоцубо, были описаны в большом количестве клинических случаев[183-187] (Таблица 10) и в одной серии наблюдений[188]. Santoro и соавт.[188] показали на 13 последовательно включенных в исследование пациентах с кардиомиопатией Такоцубо, что применение левосимендана было ассоциировано с улучшением функции левого желудочка; среднее значение ФВ ЛЖ повысилось с 28 ± 5% при поступлении до 36 ± 9% на 3 день лечения ($p < 0{,}01$) и далее до 51 ± 8% при выписке ($p < 0{,}001$). В сообщениях о клинических случаях[184-187] часто встречалась ситуация, когда первичная терапия катехоламинами/ добутамином/ ВАБК не давала улучшения клинического статуса и с началом введения левосимендана удавалось быстро достичь регрессии признаков и симптомов сердечной недостаточности.

Таблица 10. Левосимендан при кардиомиопатии Такоцубо, клинические случаи.[183-187]

Номер источника			Клиническая картина кардиомиопатии Такоцубо	Первичная терапия	Левосимендан	Клинический исход
183	80-летняя женщина	Криз Myasthenia gravis	Гипотензия, ↑ лактата ЭКГ: инверсия зубца T в передне-боковых отведениях ЭХО- и вентрикулография ЛЖ: дисфункция апикальных и среднеперегородочных сегментов, ФВ 30-35% Ангиография: нормальные коронарные артерии	ИВЛ, ДОБ 5 мкг/кг/мин НА 11 мкг/мин→ СИ 2,69 л/мин/м^2	0,2 мкг/кг/мин в течение 3 дней (плазмодиализ в рамках терапии миастении) →СИ 3,5-4 л/мин/м^2	ЭХО: Улучшение на 2 день, нормализация на 10 день
183	80-летний мужчина	Функциональная эндоскопическая риносинусохирургия (FESS)	Синусовая тахикардия, гипертензия, отек легких ЭКГ: подъем ST в переднеперегородочной зоне ЭХО- и вентрикулография ЛЖ: акинезия антероапикальной зоны, базальный гиперкинез Ангиография: значимые стенозы отсутствуют	ИВЛ, начало ВАБК →СИ 1,46 л/мин/м^2, Лактат ↑	0,05, 0,1 мкг/кг/мин в течение 37 часов →СИ 3.1-4,7 л/мин/м^2 ВАБК прекращена через 24 часа	ЭХО: нормальное на 10 день
184	68-летняя женщина	Отсутствие какого-либо необычного эмоционального или физического стресса	Боль в груди, отек легких ЭКГ: подъем ST в отведениях V3-5 Ангиография: нормальные коронарные артерии Вентрикулография ЛЖ: акинезия антероапикальной зоны, базальный гиперкинез, ФВ 20%	ИВЛ, начало ВАБК ДОБ 5-20 мкг/кг/мин →СИ 1,5 л/мин/м^2	12 мкг/кг болюс + 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов →СИ 3,5 л/мин/м^2 (через 1 час)	ЭХО: ФВ 50% на 3 день
185	70-летняя женщина	Отсутствие какого-либо необычного эмоционального или физического стресса	Боль в груди, гипотензия, гипоксия, отек легких ЭКГ:БЛНПГ Ангиография: нормальные коронарные артерии Вентрикулография ЛЖ: апикальное баллонирование, базальный гиперкинез, ФВ 20%	ИВЛ, ДОП 5 мкг/кг/мин →СИ 1,57 л/мин/м^2, ДЗЛК 28 мм рт. ст.	0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов →ФВ 40% Та же доза левосимендана введена повторно через 24 часа	ЭХО: ФВ 60% на 5 день
186	60-летний мужчина	Уросепсис	Боль в груди, лихорадка, гипотензия ЭКГ: подъем ST в отведениях V2-6 ЭХО: акинезия антероапикальной зоны, базальный гиперкинез, митральная регургитация Ангиография: не проводилась	ИВЛ, ДОБ 3 мкг/кг/мин НА 0,75 мкг/кг/мин →СИ 3.1 л/мин/м^2, анурия→ гемофильтрация	0,35 мкг/ч с не указанным временем отключения → ФВ 40%, почечная функция улучшилась через 3-4 дня, экстубация, переведен в общую палату	Выписан через несколько дней после перевода в палату
187	65-летняя женщина	AV-блокада III ст., орципреналин, временная ЭКС → пневмоторакс	Тяжелая одышка ЭХО: апикальное баллонирование, базальный гиперкинез, ФВ 25% Ангиография: значимые стенозы отсутствуют	в/в диуретики	Дозы не указаны	ЭХО: нормализация ФВ через неделю

ДОБ = добутамин, НА = норадреналин, ДОП = допамин
ВАБК= внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИВЛ= искусственная вентиляция легких
ФВ= фракция выброса, СИ= сердечный индекс, ДЗЛК= давление заклинивания легочных капилляров
БЛНПГ = блокада левой ножки пучка Гиса

Отлучение от аппарата ИВЛ

Приобретенная слабость мышц диафрагмы является ключевым моментом при некоторых хронических состояниях, в том числе при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и застойной сердечной недостаточности; возникает сложность у таких пациентов в отлучении от аппарата исскуственной вентиляции легких (ИВЛ).[189]

Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что левосимендан увеличивает силу сокращений мышечных волокон диафрагмы у пациентов с ХОБЛ или без нее за счет повышения чувствительности к кальцию сократительных белков.[190] Схожие результаты были получены как в экспериментальной модели[191], так и на здоровых людях[189]. Положительный эффект наблюдается у обоих типов мышечных волокон диафрагмы: быстрого и медленного.[190,191]

Около 10-20% интубированных пациентов в ОИТ имеют проблемы с отлучением от аппарата ИВЛ, что приводит к росту заболеваемости, смертности и затрат на лечение.[192] Механическая вентиляция приводит к быстрой потере силы мышечных сокращений диафрагмы.[193] Кроме того, переход от механической вентиляции к спонтанной вентиляции может резко увеличить давление наполнения ЛЖ и давление легочной артерии (ДЛА), особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями.[194]

Левосимендан сравнивали с добутамином у пациентов с ХОБЛ при неудачных отлучениях от аппарата ИВЛ.[194] Левосимендан приводил к значимо более выраженному снижению давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), которое повышается в результате перехода на спонтанное дыхание. Схожим образом, в группе левосимендан в большей степени снижалось повышенной давление легочной артерии (ДЛАср), чем в группе добутамин. (Рис. 44).

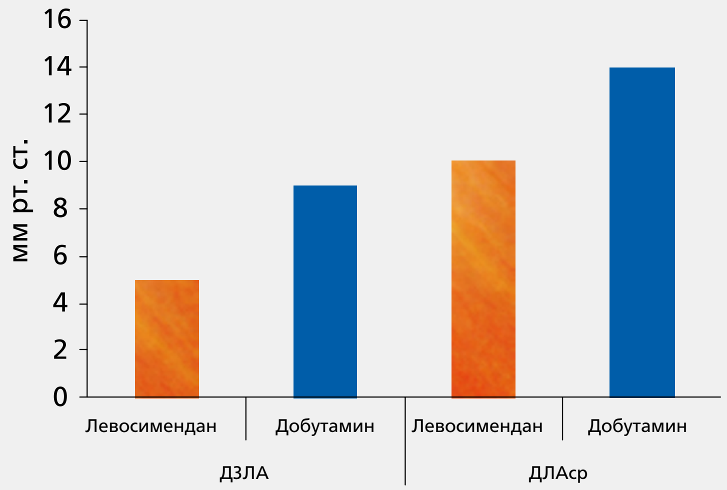


Рисунок 44. Эффект левосимендана (0,2 мкг/кг/мин) и добутамина (7 мкг/кг/мин) в отношении индуцированного спонтанной вентиляцией повышения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и среднего давления легочной артерии (ДЛАср) у 10 пациентов с ХОБЛ при неудачах отлучения от аппарата ИВЛ.[194]

В проспективном наблюдательном исследовании у вентилятор-зависимых пациентов ОИТ с неудачными попытками отлучения от аппарата ИВЛ и со сниженной ФВ ЛЖ < 40%, левосимендан улучшал показатели сократимости миокарда и оксигенации (Рис. 45), а также увеличивал вероятность удачной попытки отлучения от аппарата ИВЛ.[192]

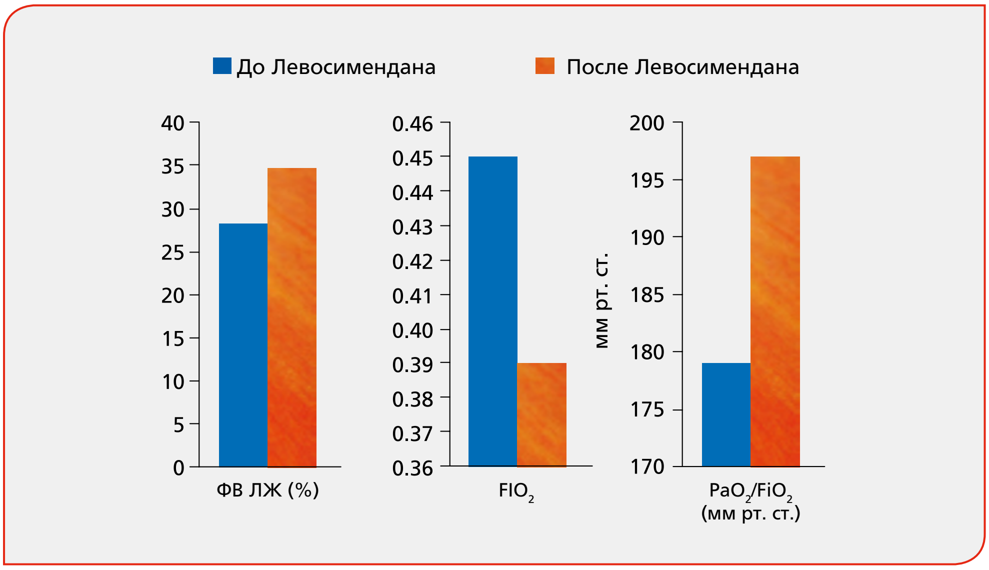


Рисунок 45. Фракция выброса левого желудочка и показатели оксигенации до и после 24-часовой инфузии левосимендана у 12 пациентов в ОИТ со сниженной функцией левого желудочка, испытывающих проблемы при отлучении от аппарата ИВЛ.[192]

Интоксикация блокаторами кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) считаются лидирующими по частоте смертельных исходов, среди сердечно-сосудистых препаратов, способных вызвать интоксикацию. В соответствии с ежегодным отчетом Американской Ассоциации Центров по Контролю отравлений за 2011 год, 78 из 128 смертельных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми препаратами, были вызваны БКК, 27 - бета-блокаторами и 16 - сердечными гликозидами.[195]

За счет отрицательного инотропного действия и выраженной вазодилатации отравление БКК приводит к сердечно-сосудистому коллапсу. В случае передозировки верапамила и дилтиазема, симптоматика усугубляется за счет отрицательного хронотропного действия.[196]

Лечение интоксикации БКК. В дополнение к мерам по предотвращению дальнейшего всасывания препарата проводятся следующие в зависимости от ситуации поддерживающие функционирование жизненно-важных органов мероприятия: инфузионная терапия; в/в введение кальция, катехоламинов, глюкагона, инсулина; проведение кардиостимуляции, ВАБК, ЭКМО и ИВЛ.[197]

Несколько доклинических исследований показали, что левосимендан повышает сердечный выброс при экспериментальной интоксикации БКК. Однако, эффект в отношении артериального давления был выражен умеренно. Представлены смешанные результаты в отношении летальности.[196,198-201]

Таблица 11. Левосимендан при интоксикации блокаторами кальциевых каналов, клинические случаи.[197, 202, 203]

Номер источника		Характер интоксикации	Признаки и симптомы	Первичная терапия	Левосимендан
197	47-летняя женщина	Верапамил 16 г	Без сознания, АДср 50 мм рт. ст., синусовый ритм 50 уд/мин → асистолия pH 7.0, BE -16, Лактат 15 ммоль/л, ионизированный Ca++ 1.10 ммоль/л	Активированный уголь, в/в введение жидкости, НА, реанимация, атропин, ИВЛ, временная кардиостимуляция, А, глюкагон, инсулин, вазопрессин, кальций, ВАБК → сохраняется рефрактерный шок	**0,2 мкг/кг/мин в течение 30 часов** через 2 ч: АДср > 60 мм рт. ст., разрешение лактатемии через 6 ч: Дозы вазопрессоров ↓ через 24 ч: Полное сознание 35-52 ч: А, вазопрессин, НА отключены День 2: Синусовый ритм День 3: Прекращение ВАБК День 2-4: вено-венозная гемофильтрация День 5: Экстубация, неврологический статус в норме
197	38-летний мужчина	Кома, АДср < 50 мм рт. ст., синусовый ритм 90 уд/мин Эхо: ФВ 50 , 38% pH 7,2, BE -13, Лактат 6,5 ммоль/л	Интубация, ИВЛ, активированный уголь, в/в жидкость, глюкагон, кальций, ДОП → НА, инсулин, ДОБ, вазопрессин → устойчивая гипотензия, периферическая гипоперфузия, сердечная недостаточность	ИВЛ, начало ВАБК →СИ 1,46 л/мин/м^2, Лактат ↑	**0,1 – 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов** -ДОБ отключен через 90 мин: ФВ ЛЖ 72% через 12 ч: Отключен вазопрессин через 24 ч: Лактатемия разрешилась День 2: Экстубация День 11: Выписка (госпитализация была продлена вследствие двухсторонней пневмонии)
202	60-летний мужчина	Верапамил 480 мг	В сознании → сопор АД 91/51 → 70/32 мм рт. ст. Синусовый ритм 46 уд/мин → остановка сердца и ритм с широким QRS 35 уд/мин Эхо: диффузная гипокинезия	в/в введение жидкости, атропин, кальций, инсулин, А → не выявлено четкой пользы	**24 мкг/кг болюс + 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов** через 15 мин: Синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин, нормальный QRS У пациента восстановилось сознание, но сохраняется гипотензия через 9 -16 часов: А отключен
203	16-летняя женщина	Амлодипин 500 мг	В сознании АД 75/34 мм рт. ст. Синусовый ритм 125 уд/мин Рентген: Отек легких День 3: Остановка дыхания Эхо: ФВ 50%	Активированный уголь, в/в введение жидкости, ДОП, инсулин, НА, кальций День 3: ИВЛ, плазмоферез, ДОП и НА в высоких дозах	**День 4: 12 мкг/кг болюс + 0,1 мкг/кг/мин в течение 12 часов + 0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов** День 5: Артериальное давление и частота сердечных сокращений нормализовались, катехоламины уменьшены и остановлены. День 6: Экстубация

А=адреналин, НА= норадреналин, ДОБ = добутамин, ДОП=допамин
ИВЛ= искусственная вентиляция легких, ВАБК=внутриаортальная баллонная контрпульсация
ФВ = фракция выброса

Эффекты левосимендана при клинической интоксикации БКК представлены в нескольких клинических случаях.[197, 202, 203] Общая черта у всех этих случаев состоит в том, что при неэффективности первичной терапии после начала введения левосимендана достаточно быстро отмечалось улучшение клинического статуса. В соответствии с результатами доклинических испытаний, гипотензия разрешалась более медленно (Таблица 11).

Левосимендан в педиатрической практике

Применение левосимендана у педиатрических пациентов противопоказано вследствие недостаточного количества регуляторных исследований в этой области. Было проведено лишь несколько исследований уровня IIS, и наиболее важные из них представлены ниже.

Наиболее крупное опубликованное исследование с педиатрическими пациентами основывалось на ретроспективно собранных данных по 484 случаям инфузии левосимендана у 293 пациентов в одном педиатрическом отделении интенсивной терапии (ПОИТ).[204] Большинство пациентов (65%) были в возрасте 12 месяцев или моложе. Большинство опрошенных врачей (89%) считали, что левосимендан позволял отсрочить или уменьшал потребность в механической поддержке сердца у детей с кардиомиопатией или у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим операциям.

В двух рандомизированных и двойных слепых исследованиях с участием детей и новорожденных, подвергавшихся кардиохирургическим операциям, было показано, что левосимендан также эффективен как и милринон. Оба препарата характеризовались сравнимыми гемодинамическими показателями.[205,206] В другом сравнительном исследовании милринона и левосимендана у новорожденных, подвергавшихся кардиохирургическим операциям, в группе левосимендана отмечалось более высокое pH, меньший уровень глюкозы крови и меньшее введение инотропных препаратов в ПОИТ.[104]

Наконец, в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием детей младше 4 лет, подвергавшихся кардиохирургическим операциям, пациенты получавшие левосимендан характеризовались значимо более высоким СИ и меньшими значениями ДЛА в сравнении с пациентами, получавшими добутамин.[165]

Фармакоэкономические исследования

Сердечная недостаточность представляет собой глобальную проблему здравоохранения в связи с высокой распространенностью и влиянием на такие показатели как летальность, заболеваемость, качество жизни и стоимость лечения. Увеличение длительности пребывания в стационаре и высокая частота повторных госпитализаций обуславливают тот факт, что терапия острой сердечной недостаточности считается одной из самых затратных клинико-статистических групп (КСГ) в больничной системе. В этой связи актуален поиск оптимальных по соотношению затраты-эффективность терапевтических подходов, которые позволят сократить длительность пребывания в стационаре, уменьшить частоту повторных госпитализаций и летальность.

На основании нескольких клинических исследований, используя хорошо зарекомендовавших себя методов фармакоэкономического моделирования, была продемонстрирована фармако-экономическая эффективность левосимендана, как в отношении сокращения расходования госпитальных рессурсов, так и при сравнении его стоимости со стандартной терапией. Результаты этих исследований суммированы далее.

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Экономический анализ исследований LIDO, SURVIVE и REVIVE II основывается на двух основных категориях данных:

- Реальное расходование исследуемых препаратов и реальная длительность госпитализации в период исследования, т.е. первичная «индексная» госпитализация, когда исследуемый препарат был впервые введен пациенту и период последующего наблюдения в течение 180 дней
- Реальная выживаемость для исследуемой группы до окончания 180-дневного периода наблюдения.

Вторая категория данных состоит из общей выживаемости в зависимости от исследуемой группы, которую должны спроецировать на оставшихся в живых пациентов через 180 дней, по аналогии с долгосрочной выживаемостью сходной популяции в исследованиях CONSENSUS и COPERNICUS.[207,208]

КЛИНИЧЕСКИЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ РАСХОДЫ

LIDO известно как относительно небольшое исследование, в которое было включено всего 203 пациента. После выписки, т.е. окончания первичного госпитального периода, данные по летальности среди пациентов и длительности госпитализации регистрировались ретроспективно вплоть до 180 дня. В исследовании LIDO наблюдалась большая выживаемость пациентов без увеличения длительности госпитализации (Рис. 46). Фактически, левосимендан предоставлял пациентам больше дней жизни и нахождения вне больницы.

В исследовании LIDO (пациенты с тяжелой СН) через 6 месяцев наблюдения на 11% больше пациентов из группы левосимендана оставались живыми, и по этой причине могли иметь риск более длительной госпитализации. Несмотря на это, увеличения дней госпитализации в группе левосимендана не наблюдалось.

На основании долгосрочного прогнозирования общей выживаемости дополнительная стоимость расходов на левосимендан за год спасенной жизни (ГСЖ) (3205 €/ГСЖ) представляется относительно небольшой при сравнении с другими хорошо зарекомендовавшими себя кардиологическими вмешательствами.

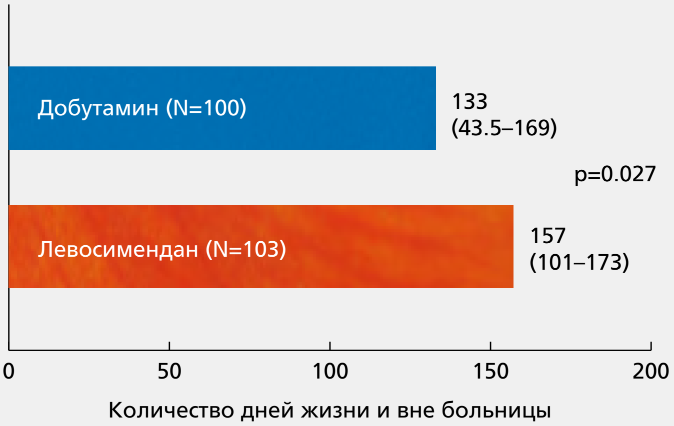


Рисунок 46. Количество дней жизни и вне больницы после первичной выписки в исследовании LIDO - среднее значение (диапазон).[29]

В соответствии с информацией по показаниям к применению, левосимендан следует использовать с осторожностью у пациентов с низким исходным систолическим или диастолическим артериальным давлением (см. иструкцию по применению). Экономический анализ исследований SURVIVE и REVIVE II также фокусируется на этом аспекте.[28,30] Длительность госпитализации и ассоциированные с ней расходы анализировались как в группе «Всех пролеченных пациентов», так и в группе «Применения по показаниям» (т.е. исключая пациентов с исходным $АД_{сист}$ < 100 мм рт. ст. или $АД_{диаст}$ < 60 мм рт. ст.).

В исследовании SURVIVE в общей исследуемой популяции наблюдалось улучшение количественной выживаемости в группе левосимендана. Однако, в исследовании REVIVE II за период в 180 дней в группе левосимендана отмечено несколько больше случаев смертельного исхода. Ни один из вышеприведенных результатов не был статистически значимым. Ретроспективный анализ клинических данных показал, что небольшое повышение летальности было у пациентов с исходно низким АД. В субпопуляции (без пациентов с низким артериальным давлением) количественные показатели выживаемости свидетельствовали в пользу левосимендана.

Различия в длительности госпитализации в период последующего наблюдения

Различия в длительности индексной (первичной) госпитализации напрямую связаны с больницей, начинавшей инотропную терапию. В зависимости от оцениваемого исследования и популяции, среднее значение первичной госпитализации в группе левосимендана уменьшалось на 7 - 46 часов в сравнении со стандартной терапией.

На практике это отражает от 1 до 6 восьмичасовых рабочих смен сестринского персонала. В исследовании REVIVE II длительность пребывания в ОИТ в группе левосимендана составляла на 8 часов, т.е. на одну рабочую смену меньше (Рис. 47).

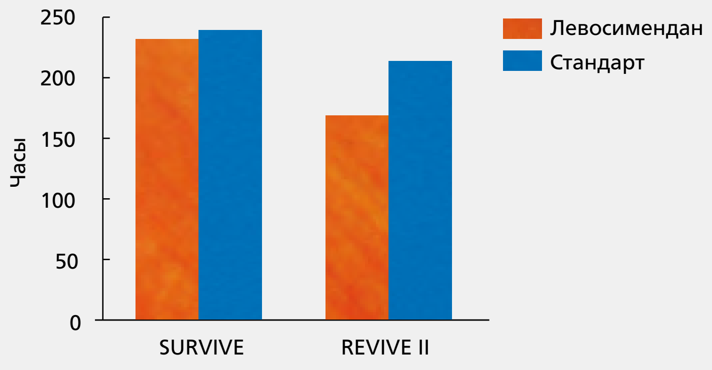


Рисунок 47. Длительность (часы) первичной госпитализации в исследовании SURVIVE и REVIVE II (все пациенты).[28,30]

Средняя длительность всех эпизодов госпитализации в период 180-дневного последующего наблюдения была на 12-22 часа короче в группе левосимендана (1-3 рабочих смены).

Различия в стоимости лечения в период последующего наблюдения

Для расчета стоимости лечения в ОИТ/отделении кардиореанимации и общей длительности госпитализации в отдельных группах в каждом исследовании использовались следующие алгоритмы:

- Специфическая для каждой страны оценка стоимости лечения в зависимости от типа дня госпитализации (LIDO).
- Средняя стоимость пребывания в отделении в Великобритании, Франции и Германии (SURVIVE).
- Специфическая для США стоимость пребывания в отделении (REVIVE II).

Стоимость одного флакона левосимендана равная 600-700 €, была использована в качестве основы для расчетов в этих трех исследованиях. Эта стоимость близка текущей, актуальной стоимости левосимендана в большинстве Европейских стран.

При рассмотрении всех исследованных пациентов общая стоимость расходов за госпитализацию в группе левосимендана была лишь немного выше в исследованиях LIDO и SURVIVE. В исследовании REVIVE II стоимость расходов в группе левосимендана была значимо ниже в сравнении со стандартной терапией (Таблица 12).

Таблица 12. Общая стоимость госпитальных расходов (все пациенты).

Исследование	Весь период последующего наблюдения (все пролеченные пациенты)	
	Левосимендан	Стандартная терапия
LIDO, €	12853	12728
SURVIVE, €	5396	5275
REVIVE II, $	23073	26068

Данные основаны на публикации de Lissovoy и соавт.[28, 30] и Рисунке 47.

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, ОСНОВАННЫЙ НА МОДЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

В исследовании LIDO,[29] благоприятный эффект левосимендана в отношении реальной выживаемости через 6 месяцев составил 0,0265 года спасенной жизни (ГСЖ). Общее число прогнозируемых ГСЖ составило примерно 0,35, что дает почти 4,5 месяца. Таким образом, дополнительная стоимость расходов на левосимендан составила 3205 €/ГСЖ, что вполне укладывается в общепринятые пределы.

Данные двух мета-анализов свидетельствуют о снижении продолжительности госпитализации среди пациентов, получавших терапию левосименданом. Maharaj и Metaxa[147] проанализировали 8 исследований, в которых левосимендан использовался при реваскуляризации миокарда и продемонстрировал значимое снижение длительности госпитализации, которое составило 26 часов относительно препарата сравнения. Landoni и соавт.[16] показали, что длительность госпитализации была снижена в группе левосимендана (средневзвешенное различие = -1,31 дней, $p = 0,007$) среди 17-ти включенных в анализ исследований. Уменьшение длительности госпитализации также подтверждено для кардиологических пациентов (средневзвешенное различие = -1,59 дней, $p < 0,0001$) в 8-ми включенных в анализ исследованиях.

Группа исследователей из Италии проанализировала популяцию пациентов с острой сердечной недостаточностью, внесенных в одноцентровой Итальянский обсервационный регистр (147 пациентов получали терапию левосименданом и 147 - стандартную терапию).[122] Средняя длительность госпитализации составила 12.1 и 13,6 дней в группах левосимендана и контроля, соответственно ($p < 0,05$). Через 12 месяцев частота повторной госпитализации была ниже в группе левосимендана (7,6% vs. 14,7%; $p < 0,05$), а смертность через 1 месяц составила 2.1% в сравнении с 6,9% в группе левосимендана и контроля, соответственно ($p < 0,05$). Стоимость лечения одного человека с применением левосимендана была на 79 € выше по сравнению со стандартной терапией во время первой госпитализации, но на 280 € ниже, принимая во внимание частоту повторной госпитализации.

Левосимендан широко применяется при лечении ОДСН в связи с его благоприятными гемодинамическими эффектами. В заключение, фармакоэкономические исследования левосимендана свидетельствуют о том, что этот препарат обладает благоприятным соотношением затраты-эффективность и, следовательно, может рекомендоваться в качестве альтернативы стандартной терапии у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Клиническая программа, включающая примерно 3 500 пациентов, и последующие исследования уровня IIS, поддерживают итоговое заключение о том, что левосимендан эффективен и хорошо переносится. Исследования проводились в различных госпитальных условиях, имеющих отношение к клинической практике, что делает левосимендан одним из наиболее изученных средств для лечения тяжелой ОДСН. Кроме того, с момента первого применения левосимендана в 2000 году, лечение этим препаратом получили уже более 800 000 пациентов.

Было очень четко показано, что инфузия левосимендана приводит к улучшению функции левого желудочка и снижению давления наполнения левого желудочка, а также к снижению концентрации плазменного BNP без повышения потребности миокарда в кислороде. Реакция на левосимендан не зависела ни от возраста, ни от пола.

После 24-часовой инфузии левосимендана медленно образующиеся и медленно элиминирующиеся активные метаболиты достигают фармакологически активного уровня в плазме, что обуславливает длительный гемодинамический эффект. После 24-часовой инфузии эффект сохраняется в течение по меньшей мере 7 дней. Признаков развития привыкания к левосимендану не наблюдалось (что представляет проблему при использовании бета-агонистов), даже при длительном или повторном применении..

Симдакс® улучшает гемодинамику и уровень нейрогормонов, оказывает длительный клинический эффект и превосходит плацебо. В отличие от катехоламинов, действие левосимендана не снижается при одновременном применении с бета-блокаторами.

В двух относительно ранних исследованиях III Фазы наблюдалось значимое благоприятное влияние левосимендана на летальность по сравнению с плацебо (RUSSLAN) и добутамином (LIDO). Однако, эти положительные результаты не были подтверждены в двух крупномасштабных исследованиях, в которых левосимендан сравнивали с плацебо (REVIVE II) и добутамином (SURVIVE). Недавно проведенный независимый мета-анализ эффектов левосимендана в отношении летальности свидетельствует об улучшении выживаемости при использовании левосимендана при сравнении как с плацебо, так и добутамином. При использовании более низких доз левосимендана (≤0,1 мкг/кг/мин) также отмечена тенденция к более благоприятным исходам.[16]

В целом инфузия левосимендана хорошо переносилась пациентами с СН. На основании данных двух наиболее крупных исследований REVIVE II и SURVIVE, гипотензия на фоне левосимендана наблюдалась чаще только при сравнении с плацебо, но не при сравнении с добутамином. Левосимендан также ассоциировался с более высокой частотой встречаемости фибрилляции предсердий в сравнении с плацебо и добутамином.

В Таблице 13 суммированы гемодинамические и другие клинические эффекты левосимендана.

Таблица 13. Клинические эффекты левосимендана.

Гемодинамические и нейрогормональные эффекты	Другие клинические эффекты
Давление заклинивания легочных капилляров ↓↓↓	Уменьшение симптомов сердечной недостаточности
Сердечный выброс (индекс) ↑	Сохранение эффекта на фоне приема бета-блокаторов
Ударный объем ↑	Длительный эффект (7-14 суток) благодаря активным метаболитам
Системное сосудистое сопротивление ↓↓	Отсутствие привыкания
Легочное сосудистое сопротивление ↓↓	Не увеличивает потребность миокарда в кислороде
Уровень натрийуретического пептида ↓↓↓	Анти ишемический эффект
	Не нарушается диастолическая функция

↓ = снижение, ↑ = повышение

Фармакологические и фармакодинамические механизмы действия отличают левосимендан от традиционных инотропов. Помимо положительного инотропного действия, левосимендан обладает выраженным вазодилатирующим эффектом. В клинических исследованиях было показано, что левосимендан следует назначать с осторожностью пациентам с низким артериальным давлением, особенно на фоне гиповолемии. Таким пациентам рекомендуется использовать более низкую скорость инфузии без введения нагрузочной дозы. На основании современных данных можно вынести следующие рекомендации по отбору пациентов и выбору режима введения:

Оптимальный профиль кардиологического пациента:

- Существующая хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 40%)
- Пациент уже принимает бета-блокаторы
- Признаки гипоперфузии, т.е. холодные конечности, олигурия
- Выраженный отек легких
- Недостаточный ответ на стандартную терапию (инфузию препарата Симдакс® необходимо начать как можно раньше)
- Отсутствие выраженной гипотензии или тахикардии

Рекомендации по выбору режима введения:

- Нагрузочная доза (6-12 мкг/кг за 10 мин) только если требуется немедленный эффект и АД$_{сист}$ > 100 мм рт. ст.

- Скорость поддерживающей инфузии 0,05-0,2 мкг/кг/мин с индивидуальным подбором режима дозирования
- Длительность инфузии до 24 часов
- Следует избегать гиповолемии до начала и во время введения препарата (введение жидкости по потребности; внутривенные диуретики с осторожностью)
- Возможно применение вазопрессоров (норадреналин) одновременно с левосименданом при развитии гипотензии

В случае непреднамеренной передозировки следует ожидать выраженных гемодинамических реакций; как правило развивается гипотензия и увеличивается частота сердечных сокращений/аритмии. Гипотензию необходимо лечить введением жидкости (кристаллоиды/коллоиды) и вазоконстрикторов, по потребности. Аритмии могут требовать внутривенного введения бета-блокаторов или амиодарона (если артериальное давление позволяет). Вследствие образования активного метаболита, может потребоваться продление периода наблюдения, если суммарная доза достаточно велика.

Существующие клинические данные по левосимендану сфокусированы на ОДСН и гораздо меньше внимания уделяется другим потенциальным областям применения этого препарата.

Тем не менее, накопилось достаточное число пилотных исследований в кардиохирургии. Данные свидетельствуют о том, что левосимендан превосходит традиционные инотропные препараты (добутамин, милринон), поскольку улучшает гемодинамику без значимого повышения потребления кислорода, защищает миокард и улучшает перфузию тканей, сводя к минимуму повреждение тканей во время хирургических вмешательств, а также улучшает клинические исходы (меньше послеоперационных осложнений, снижает госпитальную летальность и пр.) и длительность пребывания в ОИТ. Польза от введения препарата в основном отмечается у пациентов с низкой предоперационной ФВ. При использовании левосимендана у кардиохирургических пациентов с низкой ФВ врачу следует не забывать о вазодилатационных эффектах препарата и приготовиться к мерам противодействия в виде внутривенного введения растворов (кристаллоиды/коллоиды) и вазоконстрикторов (например, норадреналина) по потребности.

В Таблице 14 представлены рекомендации международного согласительного документа по периоперационному применению левосимендана.[209]

Таблица 14. Рекомендации по периоперационному применению левосимендана.[209]

Тип пациента	• Предоперационно низкая ФВ (< 35-40%) • Пациенты высокого риска (экстренная операция, декомпенсированная СН) • Невозможность отлучения от АИК • Необходимость применения вспомогательных устройств (ВАБК, LVAD) • Послеоперационный синдром низкого сердечного выброса (LCOS)
Оптимальный эффект и безопасность	Коррекция гиповолемии до и во время инфузии Левосимендана: • Восполнение ОЦК и электролитов • K+ > 4 ммоль/л Контроль АД: • Особенно в первые часы инфузии • Назначение катехоламинов, если АД сист < 90 мм рт ст
Оптимизация введения диуретиков	Уменьшить или прекратить введение с последующем возобновлением приема
Использование β - блокаторов	Левосимендан высокоэффективен у пациентов, принимающих β-блокаторы. Продолжить использование β-блокаторов по возможности
Способ введения и дозы	Постоянная инфузия: • 0,05-0,2 мкг/кг/мин в течение 6-24 часов • Время оценки эффекта – каждые 2 часа • Коррекция дозы каждые 2-4 часа Болюсное введение может быть назначено: • Если необходим быстрый эффект (интраоперационно) • При высоком АД сист (> 100 мм рт ст) • При восполненном ОЦК

Список литературы

1. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 360 (9328): 196-202.
2. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. (2000) Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation. 102 (18): 2222-7.
3. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. (2000) Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 36 (6): 1903-12.
4. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. (1998) Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. Eur Heart J. 19 (4): 660-8.
5. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. (2000) Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther. 68 (5): 522-31.
6. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. (2013) Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. JCHF. 1 (2): 103-11.
7. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA. 297 (17): 1883-91.
8. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, et al. (2007) Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. Eur J Heart Fail. 9 (1): 75-82.
9. Kivikko M, Lehtonen L and Colucci WS (2003) Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation. 107 (1): 81-6.
10. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. (2009) Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail. 11 (3): 304-11.
11. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA and Kleber FX (2004) 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): 2177-82.
12. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH and Colucci WS (2007) Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. Circulation. 115 (10): 1218-24.
13. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. (2002) 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): 1422-32.
14. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. (2010) Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 24 (1): 51-7.
15. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, et al. (2010) Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 138 (3): 281-9.
16. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. (2012) Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. Crit Care Med. 40 (2): 634-46.
17. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, et al. (1995) Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. J Mol Cell Cardiol. 27 (9): 1859-66.
18. Haikala H and Linden IB (1995) Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. J Cardiovasc Pharmacol. 26 Suppl 1: S10-9.
19. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, et al. (1994) Binding of a new Ca2+ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. J Biol Chem. 269 (46): 28584-90.
20. Sorsa T, Pollesello P and Solaro RJ (2004) The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitiser, with cardiac troponin c. Mol Cell Biochem. 266 (1-2): 87-107.
21. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M and Sperelakis N (1997) Levosimendan, a novel Ca2+ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K+ channel in rat arterial myocytes. Eur J Pharmacol. 333 (2-3): 249-59.
22. Pataricza J, Hohn J, Petri A, et al. (2000) Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. J Pharm Pharmacol. 52 (2): 213-7.
23. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J and Haikala H (2001) Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. J Cardiovasc Pharmacol. 37 (4): 367-74.
24. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, et al. (2006) The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. Br J Pharmacol. 148 (5): 696-702.
25. Maytin M and Colucci WS (2005) Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 96 (6A): 26G-31G.

26. Pollesello P and Papp Z (2007) The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. J Cardiovasc Pharmacol. 50 (3): 257-63.
27. du Toit EF, Genis A, Opie LH, et al. (2008) 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): 41-50.
28. de Lissovoy G, Fraeman K, Teerlink JR, et al. (2010) Hospital costs for treatment of acute heart failure: economic analysis of the REVIVE II study. Eur J Health Econ. 11 (2): 185-93.
29. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, et al. (2003) Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. Eur J Heart Fail. 5 (1): 101-8.
30. de Lissovoy G, Fraeman K, Salon J, et al. (2008) The costs of treating acute heart failure: an economic analysis of the SURVIVE trial. J Med Econ. 11 (3): 415-29.
31. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. (2006) EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 27 (22): 2725-36.
32. Mehta R and Feldman D (2005) Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. Minerva Cardioangiol. 53 (6): 537-47.
33. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. (2012) 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): 1787-847.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 128 (16): e240-327.
35. Lehtonen LA (2001) Levosimendan: A parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. Expert Opin Investig Drugs. 10 (5): 955-70.
36. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, et al. (2012) Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. Int J Cardiol. 159 (2): 82-7.
37. Papp Z, Csapo K, Pollesello P, et al. (2005) Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. Cardiovasc Drug Rev. 23 (1): 71-98.
38. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, et al. (2004) The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. Eur J Pharmacol. 486 (1): 67-74.
39. Brixius K, Reicke S and Schwinger RH (2002) Beneficial effects of the Ca(2+) sensitizer levosimendan in human myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 282 (1): H131-7.
40. Kopustinskiene DM, Pollesello P and Saris NE (2004) Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. Biochem Pharmacol. 68 (5): 807-12.
41. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB, et al. (2001) Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. J Biol Chem. 276 (12): 9337-43.
42. Sorsa T, Pollesello P, Permi P, et al. (2003) Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides. J Mol Cell Cardiol. 35 (9): 1055-61.
43. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, et al. (2004) Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca2+-sensitization. Eur J Pharmacol. 486 (1): 1-8.
44. Robertson IM, Baryshnikova OK, Li MX and Sykes BD (2008) Defining the binding site of levosimendan and its analogues in a regulatory cardiac troponin C-troponin I complex. Biochemistry. 47 (28): 7485-95.
45. Edes I, Kiss E, Kitada Y, et al. (1995) Effects of Levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca2+ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. Circ Res. 77 (1): 107-13.
46. Haikala H, Levijoki J and Linden IB (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. J Mol Cell Cardiol. 27 (10): 2155-65.
47. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J and Linden IB (1997) The role of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer, levosimendan. Cardiovasc Res. 34 (3): 536-46.
48. Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E and Ricksten SE (2008) Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. Circulation. 117 (8): 1075-81.
49. Ozdem SS, Yalcin O, Meiselman HJ, et al. (2006) The role of potassium channels in relaxant effect of levosimendan in rat small mesenteric arteries. Cardiovasc Drugs Ther. 20 (2): 123-7.
50. du Toit E, Hofmann D, McCarthy J and Pineda C (2001) Effect of levosimendan on myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. Heart. 86 (1): 81-7.
51. du Toit EF, Muller CA, McCarthy J and Opie LH (1999) Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart. J Pharmacol Exp Ther. 290 (2): 505-14.

52. Lepran I, Pollesello P, Vajda S, et al. (2006) Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. J Cardiovasc Pharmacol. 48 (4): 148-52.
53. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS and Warltier DC (2000) Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. Anesth Analg. 90 (1): 5-11.
54. Papp JG, Pollesello P, Varro AF and Vegh AS (2006) Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 11 (2): 129-35.
55. Nieminen MS, Pollesello P, Vajda G and Papp Z (2009) Effects of levosimendan on the energy balance: preclinical and clinical evidence. J Cardiovasc Pharmacol. 53 (4): 302-10.
56. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. (2005) Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. Circulation. 111 (12): 1504-9.
57. Lancaster MK and Cook SJ (1997) The effects of levosimendan on [Ca2+]i in guinea-pig isolated ventricular myocytes. Eur J Pharmacol. 339 (1): 97-100.
58. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, et al. (1998) Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. Circulation. 98 (20): 2141-7.
59. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J and Haikala H (2004) Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. J Cardiovasc Pharmacol. 43 (4): 555-61.
60. Eriksson O, Pollesello P and Haikala H (2004) Effect of levosimendan on balance between ATP production and consumption in isolated perfused guinea-pig heart before ischemia or after reperfusion. J Cardiovasc Pharmacol. 44 (3): 316-21.
61. Lepran I and Papp JG (2003) Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. Eur J Pharmacol. 464 (2-3): 171-6.
62. Levijoki J, Pollesello P, Kaheinen P and Haikala H (2001) Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. Eur J Pharmacol. 419 (2-3): 243-8.
63. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. (2000) Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan: structure-response and binding analysis with analogs of levosimendan. J Mol Cell Cardiol. 32 (3): 479-91.
64. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, et al. (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. J Cardiovasc Pharmacol. 25 (5): 794-801.
65. Haikala H, Levijoki J and Lind�n I-B (1995) Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. J Mol Cell Cardiol. 27: 2155-65.
66. Kaheinen P, Pollesello P, Hertelendi Z, et al. (2006) Positive inotropic effect of levosimendan is correlated to its stereoselective Ca2+-sensitizing effect but not to stereoselective phosphodiesterase inhibition. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 98 (1): 74-8.
67. Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, et al. (2003) Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. Crit Care Med. 31 (9): 2339-43.
68. Banfor PN, Preusser LC, Campbell TJ, et al. (2008) Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O2 consumption in dogs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 294 (1): H238-48.
69. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, et al. (2005) Levosimendan improves LV systolic and diastolic erformance at rest and during exercise after heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 288 (2): H914-22.
70. Masutani S, Cheng HJ, Hyttila-Hopponen M, et al. (2008) Orally available levosimendan dose-related positive inotropic and lusitropic effect in conscious chronically instrumented normal and heart failure dogs. J Pharmacol Exp Ther. 325 (1): 236-47.
71. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, et al. (1997) Myocardial efficiency during calcium sensitization with levosimendan: a noninvasive study with positron emission tomography and echocardiography in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 61 (5): 596-607.
72. Deschodt-Arsac V, Calmettes G, Raffard G, et al. Absence of mitochondrial activation during levosimendan inotropic action in perfused paced guinea pig hearts as demonstrated by modular control analysis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 299 (3): R786-92.
73. Das B and Sarkar C (2007) Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart model. Vascul Pharmacol. 47 (4): 248-56.
74. Stump GL, Wallace AA, Gilberto DB, et al. (2000) Arrhythmogenic potential of positive inotropic agents. Basic Res Cardiol. 95 (3): 186-98.
75. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, et al. (1986) Occurrence of ventricular arrhythmias in patients receiving acute and chronic infusions of milrinone. Am Heart J. 111 (3): 466-74.
76. Meyer K, Schipke JD, Klocke RC, et al. (2008) Inotropic, vasodilating and preconditioning actions of levosimendan in the heart. Thorac Cardiovasc Surg. 56 (7): 379-85.
77. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M and Sperelakis N (1997) The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K+ channel in rat ventricular cells. J Pharmacol Exp Ther. 283 (1): 375-83.

78. Bowman P, Haikala H and Paul RJ (1999) Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. J Pharmacol Exp Ther. 288 (1): 316-25.
79. Hohn J, Pataricza J, Petri A, et al. (2004) Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 94 (6): 271-3.
80. Pataricza J, Krassoi I, Hohn J, et al. (2003) Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. Cardiovasc Drugs Ther. 17 (2): 115-21.
81. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, et al. (2004) Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. Am J Cardiol. 93 (10): 1309-12.
82. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. (2006) Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. Am J Cardiol. 98 (1): 102-6.
83. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, et al. (2009) Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. J Cardiothorac Vasc Anesth. 23 (4): 474-8.
84. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. (2009) Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth. 102 (2): 198-204.
85. Latva-Hirvela J, Kyto V, Saraste A, et al. (2009) Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis. Eur J Clin Invest. 39 (10): 876-82.
86. Ozturk T, Gok S and Nese N (2010) Levosimendan attenuates reperfusion injury in an isolated perfused rat heart model. J Cardiothorac Vasc Anesth. 24 (4): 624-8.
87. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. (2007) Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. Br J Pharmacol. 150 (7): 851-61.
88. Louhelainen M, Vahtola E, Forsten H, et al. (2009) Oral levosimendan prevents postinfarct heart failure and cardiac remodeling in diabetic Goto-Kakizaki rats. J Hypertens. 27 (10): 2094-107.
89. Szilagyi S, Pollesello P, Levijoki J, et al. (2005) Two inotropes with different mechanisms of action: contractile, PDE-inhibitory and direct myofibrillar effects of levosimendan and enoximone. J Cardiovasc Pharmacol. 46 (3): 369-76.
90. Antila S, Huuskonen H, Nevalainen T, et al. (1999) Site dependent bioavailability and metabolism of levosimendan in dogs. Eur J Pharm Sci. 9: 85-91.
91. Pagel PS, Haikala H, Pentik□inen PJ, et al. (1996) Pharmacology of levosimendan: a new myofilament calcium sensitizer. Cardiovasc Drug Rev. 14 (3): 286-316.
92. Sandell E-P, H□yh□ M, Antila S, et al. (1995) Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 26 (Suppl. 1): S57-S62.
93. Louhelainen M, Merasto S, Finckenberg P, et al. (2009) Effects of calcium sensitizer OR-1986 on a cardiovascular mortality and myocardial remodelling in hypertensive Dahl/Rapp rats. J Physiol Pharmacol. 60 (3): 41-7.
94. Segreti JA, Marsh KC, Polakowski JS and Fryer RM (2008) Evoked changes in cardiovascular function in rats by infusion of levosimendan, OR-1896 [(R)-N-(4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl)acetamid e], OR-1855 [(R)-6-(4-aminophenyl)-5-methyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one], dobutamine, and milrinone: comparative effects on peripheral resistance, cardiac output, dP/dt, pulse rate, and blood pressure. J Pharmacol Exp Ther. 325 (1): 331-40.
95. Antila S, Honkanen T, Lehtonen L and Neuvonen PJ (1998) The CYP3A4 inhibitor intraconazole does not affect the pharmacokinetics of a new calcium-sensitizing drug levosimendan. Int J Clin harmacol Ther. 36 (8): 446-9.
96. Lilleberg J, Antila S, Karlsson M, et al. (1994) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 56: 554-63.
97. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. (2002) Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. J Clin Pharmacol. 42 (1): 43-51.
98. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. (2002) Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. Int J Clin Pharmacol Ther. 40 (10): 465-71.
99. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, et al. (2004) Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan. Br J Clin Pharmacol. 57 (4): 412-5.
100. Meyer UA and Zanger UM (1997) Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 37: 269-96.
101. Kivikko M, Sundberg S, Karlsson MO, et al. (2010) Acetylation status does not affect levosimendan's hemodynamic effects in heart failure patients. Scand Cardiovasc J. 45 (2): 86-90.
102. Jonsson EN, Antila S, McFadyen L, et al. (2003) Population pharmacokinetics of levosimendan in patients with congestive heart failure. Br J Clin Pharmacol. 55 (6): 544-51.
103. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, et al. (2004) Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med. 5 (5): 457-62.

104. Pellicer A, Riera J, Lopez-Ortego P, et al. (2013) Phase 1 study of two inodilators in neonates undergoing cardiovascular surgery. Pediatr Res. 73 (1): 95-103.
105. Puttonen J, Kantele S, Kivikko M, et al. (2007) Effect of severe renal failure and haemodialysis on the pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites. Clin Pharmacokinet. 46 (3): 235-46.
106. Puttonen J, Kantele S, Ruck A, et al. (2008) Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. J Clin Pharmacol. 48 (4): 445-54.
107. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, et al. (2009) Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. Ann Thorac Surg. 87 (2): 448-54.
108. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T and Lehtonen L (2000) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitiser levosimendan and warfarin. Eur J Clin Pharmacol. 56 (9-10): 705-10.
109. Antila S, Eha J, Heinpalu M, et al. (1996) Haemodynamic interactions of a new calcium sensitizing drug levosimendan and captopril. Eur J Clin Pharmacol. 49: 451-8.
110. Sundberg S and Lehtonen L (2000) Haemodynamic interactions between the novel calcium sensitiser levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 55 (11-12): 793-9.
111. Antila S, J�rvinen A, Akkila J, et al. (1997) Studies on psychomotoric effects and pharmacokinetic interactions of a new calcium sensitizing drug levosimendan and ethanol. Arzneimittelforschung. 47(II) (7): 816-20.
112. Poder P, Eha J, Antila S, et al. (2003) Pharmacodynamic interactions of levosimendan and felodipine in patients with coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther. 17 (5-6): 451-8.
113. Lehtonen L and Sundberg S (2002) The contractility enhancing effect of the calcium sensitiser levosimendan is not attenuated by carvedilol in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 58 (7): 449-52.
114. Lilleberg J, Sundberg S and Nieminen MS (1995) Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. J Cardiovasc Pharmacol. 26 Suppl 1: S63-9.
115. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. (2010) Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. Eur J Heart Fail. 12 (4): 404-10.
116. Latini R, Masson S, Anand I, et al. (2004) The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. Eur Heart J. 25 (4): 292-9.
117. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. (2004) N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 110 (15): 2168-74.
118. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. (2004) Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 43 (4): 635-41.
119. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Ponschab M, et al. (2011) Milrinone and Mortality in Adult Cardiac Surgery: A Meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth.
120. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. (2011) 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): 290-301.
121. Intensetimes Issue 8 Available at: http://asp-gb.secure-zone.net/v2/index.jsp?id=472/1147/2576.
122. Fedele F, D'Ambrosi A, Bruno N, et al. (2011) Cost-effectiveness of levosimendan in patients with acute heart failure. J Cardiovasc Pharmacol. 58 (4): 363-6.
123. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. (2007) Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. Cardiovasc Drugs Ther. 21 (6): 431-5.
124. Hou Z-Q, Sun Z-X, Su C-Y, et al. (2013) Effect of Levosimendan on Estimated Glomerular Filtration Rate in Hospitalized Patients with Decompensated Heart Failure and Renal Dysfunction. Cardiovascular Therapeutics. 31 (2): 108-14.
125. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP and Vrtovec B (2007) Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. Journal of Cardiac Failure. 13 (17675054): 417-21.
126. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A, et al. (2009) Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice. Rev Port Cardiol. 28 (2): 143-54.
127. Bragadottir G, Redfors B and Ricksten SE (2013) 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): 2328-35.
128. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al. (2013) Renal Effects of Levosimendan: A Consensus Report. Cardiovasc Drugs Ther. 27 (6): 581-90.
129. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. (2014) Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Heart, Lung and Vessels 6(In press):
130. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. (2013) Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J. 34 (10): 742-9.
131. Grossini E, Pollesello P, Bellofatto K, et al. (2014) Protective effects elicited by levosimendan against liver ischemia/reperfusion injury in anesthetized rats. Liver Transpl. 20 (3): 361-75.

132. Memis D, Inal MT and Sut N (2012) The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock. J Crit Care. 27 (3): 318 e1-6.
133. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, et al. (2010) Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. Critical care. 14 (2): 201.
134. Overwalder PJ (1999) Intra Aortic Balloon Pump (IABP) Counterpulsation mirror with better quality. Internet J Thorac Cardiovasc Surg. 2 (2):
135. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. (2009) Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. Eur Heart J. 30 (17): 2102-8.
136. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, et al. (1999) Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. J Cardiovasc Pharmacol. 34 (2): 219-28.
137. Demeyere R, Herrijgers P and Flameng W (1999) Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth. 82 (Suppl 2): A49.
138. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S and Van der Linden PJ (2007) The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. Anesth Analg. 104 (4): 766-73.
139. Levin R, Degrange MA, Porcile R, et al. (2008) [The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome]. Rev Esp Cardiol. 61 (5): 471-9.
140. Lahtinen P, Pitkanen O, Polonen P, et al. (2011) Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med. 39 (10): 2263-70.
141. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, et al. (2012) Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. Exp Clin Cardiol. 17 (3): 125-30.
142. Lomivorotov VV, Boboshko VA, Efremov SM, et al. (2012) Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 26 (4): 596-603.
143. Gandham R, Syamasundar A, Ravulapalli H, et al. (2013) A comparison of hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine in patients undergoing mitral valve repair / replacement for severe mitral stenosis. Ann Card Anaesth. 16 (1): 11-5.
144. Dogan OF (2013) Levosimendan use decreases atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting: a pilot study. Heart Surgery Forum. 16 (5): E287-94.
145. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, et al. (2014) Levosimendan Improves Renal Outcome in Cardiac Surgery: A Randomized Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 28 (3): 586-94.
146. NCT02025621 Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass (LEVO-CTS), Last updated: Nov 25 2014, Last accessed: 2 Dec 2014, Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02025621.
147. Maharaj R and Metaxa V (2011) Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. Crit care. 15 (3): R140.
148. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, et al. (2013) Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 27 (6): 1224-32.
149. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. (2009) 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 119 (14): 1977-2016.
150. Stevenson LW (2003) Clinical use of inotropic therapy for heart failure: Looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. Circulation. 108 (3): 367-72.
151. Stevenson LW (2003) Clinical use of inotropic therapy for heart failure: Looking backward or forward? Part II: Chronic inotropic therapy. Circulation. 108 (4): 492-7.
152. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al. (2005) Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. Am J Cardiol. 95 (6): 768-71.
153. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. (2007) A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. J Card Fail. 13 (7): 556-9.
154. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. (2006) Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. Heart. 92 (12): 1768-72.
155. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, et al. (2011) Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. Int J Cardiol 159 (3): 225-9.
156. Kleber FX, Bollmann T, Borst MM, et al. (2009) Repetitive dosing of intravenous levosimendan improves pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary hypertension: results of a pilot study. J Clin Pharmacol. 49 (1): 109-15.
157. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al. (2014) Efficacy and safety of the pulsed

infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 16 (8): 898-906.
158. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. (2014) Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. Int J Cardiol. 174 (2): 360-7.
159. Silvetti S, Greco T, Di Prima AL, et al. (2014) Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. Clin Res Cardiol. 103 (7): 505-13.
160. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 29 (19): 2388-442.
161. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. (2006) Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. Am J Cardiol. 98 (11): 1489-92.
162. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. (2008) Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. Herz. 33 (5): 368-73.
163. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. (2009) Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. Crit Care Med. 37 (12): 3017-23.
164. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. (2006) Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. Critical Care Medicine. 34 (9): 2287-93.
165. Ebade AA, Khalil MA and Mohamed AK (2013) Levosimendan is superior to dobutamine as an inodilator in the treatment of pulmonary hypertension for children undergoing cardiac surgery. J Anesth. 27 (3): 334-9.
166. Reynolds HR and Hochman JS (2008) Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation. 117 (5): 686-97.
167. Steg PG, James SK, Atar D, et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 33 (20): 2569-619.
168. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. (2012) Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 367 (14): 1287-96.
169. Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, et al. (2008) Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Acute cardiac care. 10 (1): 49-57.
170. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. (2008) Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Critical Care Medicine. 36 (8): 2257-66.
171. Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A and Abreu-Gonzalez P (2008) effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. Int J Cardiol. 127 (2): 284-7.
172. Omerovic E, Ramunddal T, Albertsson P, et al. (2010) Levosimendan neither improves nor worsens mortality in patients with cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction. Vasc Health Risk Manag. 6: 657-63.
173. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C and Westphal M (2008) Role of levosimendan in sepsis and septic shock. Curr Opin Anaesthesiol. 21 (2): 168-77.
174. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Intensive Care Med. 31 (5): 638-44.
175. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. (2010) Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. Critical care. 14 (6): R232.
176. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V, et al. (2013) Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 57 (4): 431-42.
177. Orme RM, Perkins GD, McAuley DF, et al. (2014) An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute oRgan Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. Trials. 15: 199.
178. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. (2012) Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. Lancet. 380 (9847): 1059-65.
179. Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P and Westphal M (2009) Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? Curr Drug Targets. 10 (9): 863-71.
180. Katsaragakis S, Kapralou A, Markogiannakis H, et al. (2008) Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery. Neth J Med. 66 (4): 154-9.
181. Ponschab M, Hochmair N, Ghazwinian N, et al. (2008) Levosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair. Eur J Anaesthesiol. 25 (8): 627-33.
182. Paur H, Wright PT, Sikkel MB, et al. (2012) High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. Circulation. 126 (6): 697-706.

183. Padayachee L (2007) Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? Heart Lung Circ. 16 Suppl 3: S65-70.
184. De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, et al. (2008) Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. Ann Intern Med. 149 (5): 365-7.
185. Antonini M, Stazi GV, Cirasa MT, et al. (2010) Efficacy of levosimendan in Takotsubo-related cardiogenic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 54 (1): 119-20.
186. Karvouniaris M, Papanikolaou J, Makris D and Zakynthinos E (2012) Sepsis-associated takotsubo cardiomyopathy can be reversed with levosimendan. Am J Emerg Med. 30 (5): 832 e5-7.
187. Brunetti ND, Ieva R, Correale M, et al. (2011) Combined exogenous and endogenous catecholamine release associated with Tako-Tsubo like syndrome in a patient with atrio-ventricular block undergoing pace-maker implantation. Acute Card Care. 13 (2): 112-4.
188. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. (2013) Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. Cardiovasc Ther. 31 (6): e133-7.
189. Doorduin J, Sinderby CA, Beck J, et al. (2012) The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. Am J Respir Crit Care Med. 185 (1): 90-5.
190. van Hees HW, Dekhuijzen PN and Heunks LM (2009) Levosimendan enhances force generation of diaphragm muscle from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 179 (1): 41-7.
191. van Hees HW, Andrade Acuna G, Linkels M, et al. (2011) Levosimendan improves calcium sensitivity of diaphragm muscle fibres from a rat model of heart failure. Br J Pharmacol. 162 (3): 566-73.
192. Sterba M, Banerjee A and Mudaliar Y (2008) Prospective observational study of levosimendan and weaning of difficult-to-wean ventilator dependent intensive care patients. Crit Care Resusc. 10 (3): 182-6.
193. Jaber S, Jung B, Matecki S and Petrof BJ (2011) Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings! Crit Care. 15 (2): 206.
194. Ouanes-Besbes L, Ouanes I, Dachraoui F, et al. (2011) Weaning difficult-to-wean chronic obstructive pulmonary disease patients: A pilot study comparing initial hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine. J Crit Care. 26 (1): 15-21.
195. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., et al. (2012) 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 50 (10): 911-1164.
196. Graudins A, Najafi J and Rur SM (2008) Treatment of experimental verapamil poisoning with levosimendan utilizing a rodent model of drug toxicity. Clin Toxicol (Phila). 46 (1): 50-6.
197. Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M and Kurola J (2009) Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. Anesth Analg. 108 (3): 790-2.
198. Graudins A and Wong KK (2010) Comparative hemodynamic effects of levosimendan alone and in conjunction with 4-aminopyridine or calcium chloride in a rodent model of severe verapamil poisoning. J Med Toxicol. 6 (2): 85-93.
199. Abraham MK, Scott SB, Meltzer A and Barrueto F, Jr. (2009) Levosimendan does not improve survival time in a rat model of verapamil toxicity. J Med Toxicol. 5 (1): 3-7.
200. Graudins A (2009) Letter regarding levosimendan in a rat model of severe verapamil poisoning. J Med Toxicol. 5 (3): 175; author reply 6.
201. Kurola J, Leppikangas H, Magga J, et al. (2010) Effect of levosimendan in experimental verapamil-induced myocardial depression. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 18: 12.
202. Osthoff M, Bernsmeier C, Marsch SC and Hunziker PR (2010) Levosimendan as treatment option in severe verapamil intoxication: a case report and review of the literature. Case Report Med. 2010:
203. Teker MG, Ozdemir H, Saidoglu L, et al. (2010) Levosimendan as a rescue adjunct in amlodipine intoxication--a case report. Middle East J Anaesthesiol. 20 (6): 869-72.
204. Suominen PK (2011) Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure. BMC Anesthesiol. 11 (1): 18.
205. Lechner E, Moosbauer W, Pinter M, et al. (2007) Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate. Pediatr Crit Care Med. 8 (1): 61-3.
206. Momeni M, Rubay J, Matta A, et al. (2011) Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 25 (3): 419-24.
207. Fowler MB (2004) Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. Am J Cardiol. 93 (9A): 35B-9B.
208. Swedberg K, Kjekshus J and Snapinn S (1999) Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. Eur Heart J. 20 (2): 136-9.
209. Toller W, Algotsson L, Guarracino F, et al. (2013) Perioperative use of levosimendan: best practice in operative settings. J Cardiothorac Vasc Anesth. 27 (2): 361-6.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

СИМДАКС

Регистрационный номер: П N 014971/01

Торговое название препарата: Симдакс

Международное непатентованное название: левосимендан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит

Активное вещество: левосимендан 2,5 мг;

Вспомогательные вещества: повидон для парентерального введения, кислота лимонная б/в для парентерального введения, этанол б/в.

Описание: От желтого или оранжево-желтого до оранжевого цвета прозрачный раствор

Фармакотерапевтическая группа: кардиотоническое средство негликозидной структуры.

КодАТХ: C01CX08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Левосимендан повышает чувствительность к кальцию сократительных белков, связываясь с тропонином С миокарда (связывание зависит от кальция), увеличивает силу сердечных сокращений, открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладких мышцах сосудов и индуцирует расширение артерий, в том числе коронарных, и вен. In vitro продемонстрирована селективная ингибирующая активность левосимендана в отношении фосфодиэстеразы III. Значение этого эффекта при применении препарата в терапевтических концентрациях не установлено. У больных с хронической сердечной недостаточностью положительное кальцийзависимое инотропное и вазодилатирующее действие левосимендана приводит к увеличению силы сердечных сокращений и снижению преднагрузки и постнагрузки, не ухудшая диастолическую функцию. Активирует ишемизированный миокард у пациентов после чрескожной транслюминальной ангиопластики коронарных артерий или тромболизиса.

Изучения гемодинамики у здоровых добровольцев и у больных с хронической сердечной недостаточностью показали дозозависимый эффект нагрузочной дозы (3 мкг/кг массы тела) и длительной инфузии (0,05 - 0,2 мкг/кг массы тела за 1 минуту). Левосимендан повышает сердечный выброс, ударный объем, увеличивает фракцию выброса и частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижает систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), давление заклинивания в капиллярах легких, давление в правом предсердии и общее периферическое сосудистое сопротивление. При введении препарата в рекомендуемой дозе образуется один активный метаболит, который дает сходные с левосименданом гемодинамические эффекты. Они сохраняются в течение 7-9 дней после прекращения 24- часовой инфузии левосимендана.

Инфузия левосимендана вызывает увеличение коронарного кровотока у больных, перенесших вмешательство на коронарных артериях и улучшает перфузию миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью. Эти положительные эффекты не сопровождаются значительным увеличением потребления миокардом кислорода. Значительно снижает содержание эндотелина 1 у больных с хронической сердечной недостаточностью. При соблюдении рекомендованной скорости введения препарат не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови.

Программы REVIVE I и REVIVE II

Программы REVIVE сравнивали эффективность левосимендана и плацебо в сочетании со стандартной терапией у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка < 35 % и одышкой в покое. Разрешалось продолжение предшествующей терапии за исключением внутривенного введения милринона.

Результаты показали, что у большей части пациентов наступило улучшение, у меньшего числа пациентов состояние ухудшилось. В группе Симдакса наблюдалось незначительное увеличение частоты смертности на 90 день по сравнению с контрольной группой (15 % и 12 % соответственно). Показано, что исходный уровень систолического АД <100 мм рт. ст или диастолического АД <60 мм рт. ст. повышают риск смертности.

SURVIVE

В двойном слепом много центровом сравнительном исследовании левосимендана и добутамина у 1327 пациентов с острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью и с неэффективностью предшествующей терапии диуретиками и вазодилататорами сравнивали показатели 180-дневной смертности. В процентной частоте преимущество было за левосименданом на 5 день (4% левосимендан, 6% добутамин). Это преимущество сохранялось по 31 день (12 % левосимендан, 14% добутамин), особенно у тех больных, которые исходно получали бета- адреноблокаторы. У пациентов с исходно более низким уровнем АД показатели смертности были хуже в обеих группах.

LIDO

В двойном слепом многоцентровом исследовании 203 больных тяжелой хронической сердечной недостаточностью с низким сердечным выбросом (фракция выброса <0,35,сердечный индекс <2.5 л/мин/м , давление заклинивания в легочных капиллярах >15 мм рт. ст.), нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан (нагрузочная доза 24 мкг/кг в течение 10 мин., а затем непрерывная инфузия 0,1-0,2 мкг/кг/мин в течение 24 часов) или добутамин 5-10 мкг/кг/мин в течение 24 ч. Увеличения сердечного выброса >30% и одновременного снижения давления заклинивания в легочных капиллярах на 25% и более через 24 ч удалось добиться у 28% больных, получавших левосимендан, и у 15% больных, получавших добутамин (p=0.025). Одышка уменьшилась у 68% и 59% больных соответственно, утомляемость - у 63 и 47%. Показатели 31-дневной смертности составили 7,8% в группе левосимендана и 17% в группе добутамина.

RUSSIAN

В двойном слепом многоцентровом исследовании, первичной целью которого было изучение безопасности, 504 больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью после острого инфаркта миокарда, нуждавшихся в инотропной терапии, получали левосимендан или плацебо в течение 6 часов. Группы достоверно не различались по частоте развития артериальной гипотензии и ишемии миокарда.

При ретроспективном анализе результатов двух исследований LIDO и RUSSLAN нежелательного влияния левосимендана на 6-месячную выживаемость не выявлено.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левосимендана в терапевтических дозах от 0,05 до 0,2 мкг/кг/мин. является линейной.

Распределение

Объем распределения левосимендана (Vss) составляет примерно 0,2 л/кг. Левосимендан на 97-98% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Связывание активных метаболитов (OR-1855 и OR-1896) с белками - 39 % и 42 % соответственно.

Метаболизм

Левосимендан в основном метаболизируется путем конъюгирования с циклическим или N- ацетилированным цистеинилглицином и конъюгатами цистеина. Только около 5% дозы левосимендана метаболизируется в тонком кишечнике путем окисления до аминофенил-пиридазинона (OR-1855), который после реабсорбции в системный кровоток биотрансформируется в плазме крови под действием N-ацетилтрансферазы до активного метаболита OR-1896. Скорость ацетилирования генетически детерминирована. У "быстрых ацетиляторов» концентрации метаболита OR-1896 несколько выше, чем у "медленных". Однако это не отражается на клинически значимых гемодинамических эффектах препарата в рекомендуемых дозах.

В системном кровотоке в значительных количествах определяются только 2 метаболита - OR-1855 и OR-1896. У «медленных» ацетиляторов преобладает OR-1855, а у «быстрых»- OR- 1896. Однако суммарное количество этих метаболитов и частота развития гемодинамических эффектов одинаковые у «быстрых» и «медленных» ацетиляторов. Эти метаболиты могут оказывать длительное влияние на показатели гемодинамики (в течение 7-9 дней после прекращения 24-часовой инфузии левосимендана).

In vitro левосимендан и метаболиты OR-1855 и OR-1896 в концентрации, создающейся при применении рекомендуемых доз препарата, не ингибируют CYP1A2, CYP 2A6, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9, CYP2D6, или CYP3A4. Левосимендан не ингибирует CYP 1A1, а его метаболизм не нарушается под воздействием CYP3A ингибиторов.

<u>Выведение</u>

Клиренс левосимендана составляет около 3,0 мл/мин/кг, а период полувыведения - около 1 ч. Более 95% дозы левосимендана выводится в течение 1 недели в виде неактивных метаболитов. Незначительная часть дозы (<0,05%) выводится почками в неизмененном виде. Циркулирующие метаболиты OR-1855 и OR-1896 образуются и выводятся медленно, их период полувыведения около 75-80 часов. Концентрации OR-1855 и OR-1896 в плазме крови достигают максимума примерно через 2 дня после прекращения инфузии левосимендана. Активные метаболиты OR-1855 и OR-1896 подвергаются конъюгации или почечной фильтрации и выводятся преимущественно почками.

Особые группы

<u>Дети:</u> Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что фармакокинетика левосимендана после однократного введения у детей (в возрасте от 3 месяцев до 6 лет) сходна с таковой у взрослых. Фармакокинетика активного метаболита у детей не изучалась. Левосимендан не следует применять у детей.

<u>Пациенты с нарушением функции почек:</u> фармакокинетика левосимендана сходна у больных с легкими или умеренными нарушениями функции почек и у больных, находящихся на гемодиализе. У больных с тяжелой почечной недостаточностью фармакокинетические показатели могут быть несколько снижены. У больных с тяжелой почечной недостаточностью и у тех, которые находятся на гемодиализе, свободная фракция левосимендана слегка повышена, а AUC (площадь под кривой «концентрация-время») метаболитов OR-1855 и OR-1896 выше на 170 %. Предполагается, что легкая и умеренная почечная недостаточность оказывают меньшее влияние на фармакокинетику метаболитов OR-1855 и OR-1896. Левосимендан не выводится при гемодиализе. Хотя метаболиты OR- 1855 и OR-1896 выводятся при гемодиализе, их клиренс низкий (приблизительно 8-23 мл/мин)

<u>Пациенты с нарушением функции печени:</u> У больных с легкой и умеренной печеночной недостаточностью при циррозе печени фармакокинетика левосимендана и его связывание с белками не отличаются от таковых у здоровых добровольцев. Фармакокинетика левосимендана и метаболитов OR-1855 и OR-1896 одинаковая у здоровых добровольцев и у больных с умеренным нарушением функции печени (класс B по классификации Чайлд- Пьюга) за исключением того, что период полувыведения этих метаболитов несколько удлиняется при умеренной печеночной недостаточности.

При популяционном анализе не выявлено, что возраст, этническая принадлежность или пол влияют на фармакокинетику левосимендана. Однако, объем распределения и общий клиренс зависят от массы тела.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Краткосрочное лечение острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости в инотропной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к левосимендану или любому неактивному компоненту препарата;
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков;
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Выраженная печеночная недостаточность (> 9 баллов по классификации Чайлд- Пьюга);
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.)
- Выраженная тахикардия (ЧСС более 120 уд/мин.);
- Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе;
- Возраст до 18 лет.
- Нескорректированная гипокалиемия
- Нескорректированная гиповолемия

С осторожностью: почечная и печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, тахикардия, артериальная гипотензия, мерцательная аритмия с высокой частотой сокращения желудочков, потенциально опасные для жизни аритмии, сопутствующая ишемия миокарда, анемия, гипокалиемия, удлинение интервала QT независимо от этиологии, одновременное применение с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, ишемическая болезнь сердца.

Нет достаточного опыта повторного применения Симдакса, а также опыта применения при сердечной недостаточности после хирургических вмешательств, при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, в сочетании с вазоактивными лекарственными средствами, включая препараты с инотропным эффектом (кроме дигоксина).

Нет данных по применению Симдакса при кардиогенном шоке, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелой недостаточности митрального клапана, разрыве миокарда, тампонаде сердца, остром инфаркте миокарда правого желудочка.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Опыта применения левосимендана у беременных нет. В связи с этим левосимендан у беременных можно применять только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка. Сведений о выведении левосимендана с грудным молоком нет. Женщины не должны кормить грудью при применении и в течение 14 дней после инфузии левосимендана.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Только для применения в стационаре!

Концентрат Симдакса 2,5 мг/мл следует применять только в разведенном виде!

Приготовление раствора для инфузии и скорость инфузии

Чтобы приготовить раствор для инфузии 0,05 мг/мл, следует 10 мл концентрата левосимендана 2,5 мг/мл развести в 500 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы).

В таблице 1 приведена скорость инфузии для нагрузочной и поддерживающей дозы 0,05 мг/мл раствора левосимендана в зависимости от массы тела:

Таблица 1

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч)		Скорость непрерывной инфузии (мл/ч)		
	6 мкг/кг	12 м кг/кг	0,05 мкг/кг/мин.	0,1 мкг/кг/мин.	0,2 мкг/кг/мин.
40	29	58	2	5	10
50	36	72	3	6	12
60	43	86	4	7	14
70	50	101	4	8	17
80	58	115	5	10	19
90	65	130	5	11	22
100	72	144	6	12	24
110	79	158	7	13	26
120	86	173	7	14	29

Чтобы приготовить раствор для инфузии 0,025 мг/мл, следует 5 мл концентрата левосимендана 2,5 мг/мл развести в 500 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы).

В таблице 2 приведена скорость инфузии для нагрузочной и поддерживающей дозы 0,025 мг/мл Симдакса в зависимости от массы тела:

Таблица 2

Масса тела (кг)	Скорость инфузии нагрузочной дозы в течение 10 мин (мл/ч)		Скорость непрерывной инфузии (мл/ч)		
	6 мкг/кг	12 м кг/кг	0,05 мкг/кг/мин.	од мкг/кг/мин.	0,2 мкг/кг/мин.
40	58	115	5	10	19
50	72	144	6	12	24
60	86	173	7	14	29
70	101	202	8	17	34

80	115	230	10	19	38
90	130	259	11	22	43
100	144	288	12	24	48
110	158	317	13	26	53
120	173	346	14	29	58

Концентрат Симдакса 2,5 мг/мл предназначен только для однократного применения!

Перед инфузией разведенный раствор, как и другие препараты для парентерального применения, следует проверить на наличие посторонних частиц и изменения цвета.

При хранении цвет концентрата может измениться на оранжевый, что не сопровождается снижением активности препарата.

Инфузию можно проводить через периферические или центральные вены.

Дозу и длительность лечения подбирают индивидуально с учетом клинического состояния больного и терапевтического эффекта.

Лечение начинают с нагрузочной дозы 6-12 мкг/кг, которую вводят в течение 10 минут (см. таблицу 1 и 2). Затем проводят непрерывную инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Более низкая доза 6 мкг/кг рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующую внутривенную терапию вазодилататорами и/или инотропными средствами. Назначение более высокой нагрузочной дозы 12 мкг/кг будет сопровождаться более сильным гемодинамическим эффектом, но при этом не исключено, что частота преходящих побочных эффектов также увеличится.

Реакцию пациента на терапию оценивают при введении нагрузочной дозы или в течение 30- 60 минут после корректировки дозы или в зависимости от клинической картины.

При выраженных изменениях показателей гемодинамики (артериальная гипотензия, тахикардия) следует снизить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин или прекратить инфузию. При хорошей переносимости начальной дозы и необходимости в более выраженном гемодинамическом эффекте скорость инфузии можно увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. Рекомендуемая длительность инфузии составляет 24 ч. После прекращения инфузии Симдакса признаков развития толерантности или синдрома «отмены» выявлено не было. Гемодинамические эффекты наблюдаются в течение по крайней мере 24 ч и могут сохраняться в течение 9 дней после завершения 24-часовой инфузии.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Нарушение функции почек

Симдакс следует применять с осторожностью у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Его не следует вводить больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. разделы Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания).

Нарушение функции печени

Симдакс следует применять с осторожностью у больных с легким (5-6 баллов по классификации Чайлд-Пьюга) или умеренным (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пьюга) нарушением функции печени, однако коррекции дозы не требуется. Его не следует вводить больным с тяжелым нарушением функции печени (> 9 балов по классификации Чайлд- Пьюга) (см. разделы Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания)

Дети

Симдакс не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет (см. разделы Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания)

Опыт повторных инфузий Симдакса и его применения в комбинации с другими инотропными средствами (за исключением дигоксина) ограничен.

Совместимость

Одновременно с Симдаксом можно вводить

-Фуросемид 10 мг/мл

-Дигоксин 0,25 мг/мл

-Нитроглицерин 0,1 мг/мл

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми неблагоприятными эффектами (у 53 % пациентов), зарегистрированными в клинических исследованиях (REVIVE), были головная боль, выраженное снижение АД, желудочковая тахикардия.

В клиническом исследовании SURVIVE, у 18 % пациентов наблюдались: желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, выраженное снижение АД, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, головная боль.

Ниже перечислены неблагоприятные эффекты, которые зарегистрированы при проведении клинических исследований (REVIVE I, REVIVE II, SURVIVE, LIDO, RUSSLAN) у >1% пациентов. Неблагоприятные явления распределялись по частоте следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100,<1/10)

Часто

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия

Со стороны психического статуса: бессонница

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, запор, диарея, рвота

Со стороны лабораторных показателей: снижение концентрации гемоглобина

Очень часто

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль

Со стороны сердечно-сосудистой системы: мерцательная аритмия, трепетание предсердий, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, артериальная гипотензия вплоть до выраженной, сердечная недостаточность, ишемия миокарда, экстрасистолия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД и тахикардия, увеличение содержания в крови активного метаболита, возможно удлинение интервала QT.

Лечение: при выраженном снижении АД возможно применение вазопрессорных средств: допамин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и эпинефрин (адреналин) после операций на сердце.

Резкое снижение давления заполнения желудочков сердца может ограничить эффект левосимендана; с целью восстановления давления показано парентеральное введение жидкости.

Необходимо проводить постоянный ЭКГ-контроль, повторное определение электролитов сыворотки крови и инвазивное мониторирование показателей гемодинамики.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Левосимендан следует применять с осторожностью в сочетании с внутривенными вазодилататорами вследствие возможного повышения риска артериальной гипотензии. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что левосимендан не должен взаимодействовать с препаратами, метаболизирующимися под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP), благодаря низкой аффинности к различным изоферментам CYP.

При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено признаков взаимодействия между дигоксином и левосименданом. Левосимендан может применяться у больных, получающих бета-адреноблокаторы, что не отражается на эффективности лечения. Одновременное применение изосорбида мононитрата и левосимендана у здоровых добровольцев вызывало значительное усиление ортостатической гипотензии.

Несовместимость

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворами за исключением перечисленных в разделе Способ применения и дозы/Совместимость.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат может применяться только в условиях стационара, располагающего необходимым оборудованием для контроля за жизненно важными функциями и имеющего медицинский персонал с опытом работы с инотропными средствами.

Препарат можно применять, если не истек срок годности, а хранение проводилось в соответствии с инструкцией по применению.

Первоначальный гемодинамический эффект левосимендана заключается в снижении систолического и диастолического АД, поэтому он должен применяться с осторожностью у пациентов с исходно низким систолическим и диастолическим АД или со склонностью к артериальной гипотензии. Для этих пациентов рекомендуется применение низких доз препарата.

Необходимо подбирать дозу, скорость введения и длительность терапии в зависимости от состояния пациента и его ответа на терапию.

Выраженную гиповолемию необходимо устранить до проведения инфузии препарата Симдакс. Если наблюдаются значительные изменения или колебания АД и ЧСС, то необходимо снизить скорость инфузии или прекратить инфузию.

Гемодинамические эффекты обычно наблюдаются в течение 7-10 дней. Частично это связано с циркуляцией активного метаболита, концентрация которого в плазме крови достигает максимума примерно через 48 часов после завершения инфузии.

Неинвазивное мониторирование рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 4-5 дней после прекращения инфузии до тех пор, пока вновь не начнет повышаться АД после периода его максимального снижения. Период контроля может быть длительнее 5 дней, если продолжается снижение АД, но может быть и менее 5 дней, если состояние больного стабилизировалось.

Инфузию Симдакса следует проводить с осторожностью у больных с легким или умеренным нарушением функции почек или печени. Имеющиеся данные о выведении активных метаболитов при нарушении функции почек недостаточны. Нарушения функции почек и печени может привести к увеличению концентрации активных метаболитов и более выраженным и стойким гемодинамическим эффектам. Следует проводить наблюдение за функциональным состоянием печени и почек в течение не менее 5 дней после окончания инфузии.

Во время лечения целесообразно проводить непрерывный контроль ЭКГ, АД и ЧСС и измерять диурез в течение, по крайней мере, 3 дней после прекращения инфузии или до стабилизации состояния пациента.

Инфузия Симдакса может вызвать снижение сывороточной концентрации калия, поэтому перед инфузией следует устранить гипокалиемию и контролировать сывороточный уровень калия во время лечения. Инфузии Симдакса, как и других средств, предназначенных для лечения хронической сердечной недостаточности, могут сопровождаться снижением концентрации гемоглобина и гематокрита, поэтому следует соблюдать осторожность у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей анемией.

Инфузию Симдакса следует проводить осторожно у больных с тахикардией или тахисистолической формой мерцательной аритмии или потенциально опасными для жизни аритмиями.

Опыт повторного применения Симдакса, применения Симдакса при сердечной недостаточности после хирургического вмешательства и при тяжелой сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, ограничен.

Опыт применения инотропных средств (исключая дигоксин) одновременно с Симдаксом также недостаточен. В каждом индивидуальном случае необходимо оценивать пользу и риск назначения подобных лекарственных средств.

Применение Симдакса при кардиогенном шоке не изучено.

Инфузию Симдакса следует проводить под постоянным контролем ЭКГ у больных с сохраняющейся ишемией миокарда и увеличенным интервалом QT независимо от этиологии или при одновременном применении других лекарственных средств, которые вызывают удлинение интервала QT.

Информация о применении Симдакса отсутствует при следующих заболеваниях: рестриктивная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, тяжелая недостаточность митрального клапана, разрыв миокарда, тампонада сердца, инфаркт миокарда правого желудочка.

Опыт применения Симдакса у детей и подростков в возрасте до 18 лет весьма ограничен, поэтому его не следует применять у пациентов до 18 лет.

Готовый раствор

Хотя приготовленный раствор Симдакса сохраняет стабильность в течение 24 ч при температуре 25°С, его следует вводить сразу после приготовления. Если раствор сразу не был использован, то медицинский персонал отвечает за длительность и условия его хранения. В любом случае длительность хранения готового раствора не должна превышать 24 ч.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 2,5 мг/мл. По 5 или 10 мл во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I (Евр.Ф) с резиновой пробкой, покрытой фторполимерной пленкой и алюминиевым колпачком под обкатку с отрывающейся крышечкой. По 1, 4 или 10 флаконов в картонной пачке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2° до 8°С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

«Орион Корпорейшн», Орионинтие 1, ФИН -02200, Эспоо, Финляндия.

Претензии потребителей направлять в Представительство фирмы по адресу:

119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр.3

тел.: (495) 363-50-71, 363-50-72

тел./факс: (495) 363-50-74

Монография по препарату

СИМДАКС®

Для специалистов здравоохранения

Оригинальные рисунки и таблицы воспроизведены с любезного разрешения соответствующих журналов или авторов.

ООО «Орион Фарма»,
119034, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр. 3
тел.: (495) 363-50-73, факс: (495) 363-50-74,
e-mail: orion@orionpharma.ru
www.orionpharma.ru

SIM-022/08.2015