



Левосимендан в интенсивной терапии сердечной недостаточности при протезировании клапанов сердца

Улиткина О.Н. • Филипповская Ж.С. • Терешина А.А. • Гребенчиков О.А. • Черпаков Р.А. • Бабокин В.Е. • Овезов А.М. • Лихванцев В.В.

Улиткина Ольга Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения кардиореанимации и интенсивной терапии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 052 01 16.
E-mail: ulitkinaON@gmail.com

Филипповская Жанна Станиславовна – заведующая отделением кардиореанимации и интенсивной терапии¹

Терешина Анна Александровна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии¹

Гребенчиков Олег Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения реаниматологии¹

Черпаков Ростислав Александрович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения кардиореанимации и интенсивной терапии¹

Бабокин Вадим Егорович – канд. мед. наук, руководитель отделения кардиохирургии¹

Овезов Алексей Мурадovich – д-р мед. наук, заведующий отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей¹

Лихванцев Валерий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением реаниматологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 04 55.
E-mail: lik0704@gmail.com

В статье содержится описание периоперационного периода двух пациентов, которым выполнялась коррекция приобретенных пороков клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения. В обоих наблюдениях развилась декомпенсация хронической сердечной недостаточности, для ее купирования был использован левосимендан (препарат Симдакс, Orion Pharma, Финляндия). В первом случае препарат вводился в раннем послеоперационном периоде, без нагрузочной дозы, со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин в течение 26 часов. Положительный эффект отмечен через 3 часа, через 36 часов отключены классические инотропные препараты, и еще через 36 часов (на 3-и сутки) больной переведен в палату хирургического отделения. Во втором случае в связи с экстремально низким сердечным индексом левосимендан использовался

профилактически за сутки до операции. Тем не менее длительный период искусственного кровообращения, нарушения перфузии во время искусственного кровообращения в виде тромбозов привели к декомпенсации хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности и летальному исходу в первые 10 часов после операции.

Заключение. Левосимендан – эффективный препарат для лечения сердечной недостаточности у кардиохирургических больных, однако трудно рассчитывать на то, что он в состоянии решить все проблемы раннего послеоперационного периода при полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: левосимендан, кардиохирургия, сердечный выброс, сердечная недостаточность.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



В марте 2003 г. в Российской Федерации было зарегистрировано новое лекарственное средство для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности – «сенситизатор кальция» со свойствами вазодилатора – левосимендан [1, 2]. Согласно дефиниции Реестра лекарственных средств Российской Федерации, левосимендан (Симдакс) является негликозидным кардиотоническим лекарственным средством, обладающим вазодилатирующими свойствами [1, 2, 3].

К основным механизмам действия левосимендана относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки [3, 4]. Левосимендан стабилизирует активную кальций-индуцированную конформацию тропонина С-белка, запускающего каскад сокращения миофибрилл. Благодаря этому в конечном итоге продлевается связь миозиновых мостиков с актином и, как следствие, возрастает сила сокращения [3, 5, 6]. Сократительный аппарат кардиомиоцита сенситизирован только в систолу; в диастолу, когда концентрация кальция снижается, левосимендан диссоциирует с сердечным тропонином С, и процесс расслабления миокарда не нарушается. Более того, усиление инотропной функции не сопровождается существенным ростом потребности миокарда в кислороде [3, 5, 6, 7, 8].

В рекомендуемом диапазоне доз препарат не вызывает увеличения содержания внутриклеточного кальция [7]. Происходит также расширение вен и артерий, включая коронарные артерии [9].

Левосимендан характеризуется линейной фармакокинетикой и дозозависимым действием. При внутривенном введении рекомендуемых доз (0,05–0,2 мг/кг/мин) побочные реакции достаточно редки и связаны в основном с вазодилатирующими свойствами препарата. Превышение рекомендуемых доз позволяет достичь более выраженного гемодинамического эффекта, однако сопряжено с увеличением частоты возникновения синусовой тахикардии, артериальной гипотензии, вследствие которых могут развиваться ишемия миокарда и желудочковые аритмии. Достаточно длительная инфузия левосимендана не приводит к возникновению толерантности, а благодаря наличию активного метаболита действие сохраняется на протяжении нескольких суток после окончания введения [3, 7].

В клинических исследованиях показана целесообразность применения левосимендана для краткосрочного лечения острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ишемической и неишемической этиологии), а также острой сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда [3, 7]. Получены положительные результаты при изучении гемодинамического эффекта после операций на сердце. Левосимендан сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении сердечной недостаточности, и в отличие от добутамина его терапевтическая эффективность не уменьшается при одновременном использовании β -адреноблокаторов. Основные гемодинамические эффекты левосимендана суммированы в таблице [6, 7, 10, 11].

Некоторые авторы приписывают левосимендану кардиопротекторный эффект, в основе которого, предположительно, лежит его способность активировать митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцита [3, 12, 13]. Активация этих каналов рассматривается как возможный механизм противодействия пероксид-индуцированной гибели кардиомиоцитов в момент острой ишемии [12, 13]. В эксперименте именно блокада АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий препятствовала кардиопротекторному действию левосимендана [12].

Препарат первоначально предназначался для лечения хронической сердечной недостаточности, но практически сразу начались попытки использовать благоприятный гемодинамический профиль препарата в кардиохирургии. Так, J. Lilleberg и соавт. показали, что у пациентов с нормальным сердечным выбросом, получавших β -адреноблокаторы, пятиминутная инфузия левосимендана в дозе 5 мг/кг и 24 мг/кг после прекращения искусственного кровообращения сопровождалась достоверным увеличением сердечного выброса и ударного объема (доза 24 мг/кг), снижением общего периферического сосудистого сопротивления и легочного сосудистого сопротивления без заметного увеличения потребности миокарда в кислороде и изменения утилизации субстратов миокардом (в обоих случаях) [14]. Эффект наступал после окончания введения препарата и не исчезал на протяжении ближайшего часа. Кроме того, были отмечены снижение сопротивления сосудов сердца, коронарного перфузионного давления, а также отчетливая тенденция к увеличению коронарного кровотока.



Гемодинамические эффекты левосимендана (Источник [6])

Гемодинамические показатели	Эффект левосимендана
Давление заклинивания легочных капилляров	↓↓
Системное сосудистое сопротивление	↓↓
Легочное сосудистое сопротивление	↓↓
Среднее артериальное давление	↓↓
Сердечный выброс	↑
Частота сердечных сокращений	↑

В открытом нерандомизированном исследовании, предпринятом R. Demeure и соавт., введение левосимендана в дозе 24 мкг/кг 9 больным в период прекращения искусственного кровообращения после аортокоронарного шунтирования сопровождалось преходящим увеличением сердечного выброса, ударного объема, а также снижением общего периферического сосудистого сопротивления без ухудшения изоволевой релаксации левого желудочка [15]. Отмечено также увеличение кровотока по шунту коронарной артерии.

В исследовании С. Labriola и соавт. введение левосимендана (по схеме: нагрузочная доза 12 мкг/кг за 10 минут, затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 12 часов) 11 больным с синдромом низкого сердечного выброса после операций на сердце сопровождалось достоверным увеличением сердечного выброса, сердечного индекса, снижением среднего артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления, среднего давления в легочной артерии и давления заклинивания легочной артерии [16]. Заметное увеличение сердечного выброса (> 30%) и нормализация давления заклинивания легочной артерии (< 18 мм рт. ст.) отмечены у 8 больных через 3 часа после начала инфузии левосимендана [17]. Сходные данные получены при операциях на сердце высокого риска, нарушенной сократимости левого желудочка и трудностях прекращения искусственного кровообращения [17]. Эффект достигался как при начале введения препарата до операции (8 человек), так и после нее (9 человек). При этом во всех случаях удалось прекратить искусственное кровообращение; 2 инфузии были прекращены из-за артериальной гипотонии; летальный исход наступил в 3 случаях.

Описано применение левосимендана и для лечения сердечной недостаточности в палате

интенсивной терапии. Так, у 10 больных, находящихся на искусственной вентиляции легких в палате интенсивной терапии после операций на сердце (в основном, аортокоронарное шунтирование), добавление 24-часовой инфузии левосимендана 0,1–0,2 мкг/кг/мин к терапии адреналином или норадреналином сопровождалось достоверным увеличением сердечного индекса, ударного объема, фракции выброса и снижением индекса общего периферического сосудистого сопротивления [18]. При этом частота сердечных сокращений почти не менялась.

Тем не менее многие исследования эффективности применения левосимендана у кардиохирургических больных нельзя отнести к рандомизированным клиническим исследованиям, так как группы пациентов были малочисленны, а выявленные изменения не всегда находили статистическое подтверждение. Все это побудило экспертов Первой согласительной конференции по снижению летальности в кардиохирургии сделать следующее заключение: «Метаанализ исследований по использованию левосимендана в пред- и послеоперационном периодах позволяет предположить, что препарат снижает 30-дневную летальность после кардиохирургических операций. Однако оснований для рекомендации рутинного использования левосимендана недостаточно, так как статистическая значимость теряется, если результаты пред- и послеоперационного введения рассматривать отдельно. Требуется осторожность при болюсном введении» [19].

Наш опыт использования левосимендана насчитывает около 40 клинических наблюдений в течение 5 лет. Для иллюстрации нашего отношения к эффективности применения левосимендана в кардиохирургии мы сочли необходимым описать два наиболее ярких клинических примера.



Клиническое наблюдение 1

Пациент К. 53 лет поступил в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с диагнозом «Комбинированный порок сердца. Бактериальный эндокардит митрального клапана. Недостаточность митрального клапана IV степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, кардиомегалия. Вторичная легочная гипертензия. Фибрилляция предсердий. Недостаточность кровообращения III Б степени».

При эхокардиографии (Эхо-КГ) выявлено: недостаточность митрального клапана IV степени, отрыв хорд и флотация задней створки митрального клапана в левое предсердие. Дисплазия митрального клапана, синдром Барлоу. Резкая дилатация предсердий и левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Увеличение правого желудочка, расширение легочной артерии и ее ветвей. Умеренная легочная гипертензия (42 мм рт. ст.). Пациенту выполнена пластика задней створки и фиброзного кольца митрального клапана, пластика трикуспидального клапана по ДеВега в условиях гипотермического (30 °С) искусственного кровообращения.

По результатам исходных измерений (установлен катетер Свана – Ганца) сердечный индекс составил 1,23 л/мин/м². Несмотря на это течение анестезии в доперфузионном периоде относительно гладкое, без использования инотропных и вазотропных препаратов. После окончания основного этапа операции и перехода на параллельное кровообращение, по данным чреспищеводной Эхо-КГ, заподозрен тромбоз левых отделов сердца. Повторно начато охлаждение с переходом на полное искусственное кровообращение. При ревизии левых полостей сердца тромбоз не подтвердился. Выполнены повторный переход на параллельное искусственное кровообращение, согревание пациента, восстановление сердечной деятельности через многократную фибрилляцию (электрическая дефибрилляция). Проведено отключение от искусственного кровообращения на фоне инфузии допамина в дозе 8 мкг/кг/мин, норадреналина 0,2 мкг/кг/мин. В связи с упорной брадикардией (до 40 ударов в минуту) проводилась электрокардиостимуляция через эпикардальные электроды. По окончании операции пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии МОНИКИ на фоне продолжающейся искусственной вентиляции легких и электрокардиостимуляции. Произведена замена допамина на добутамин, доза последнего составила 9 мкг/кг/мин. Диагноз тяжелой сердечной недостаточности подтвержден инструментально (частота сердечных сокращений 117 в минуту, артериальное давление 110/80 мм рт. ст., сердечный индекс 2,07 л/мин/м²; SvO₂ 57%) и лабораторно (лактат 3,7 ммоль/л).

В связи с выраженной сердечной недостаточностью, требующей возрастающих доз добутамина, через 12 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии начата инфузия левосимендана (Симдакс, Orion Pharma, Финляндия) без предварительного насыщения со скоростью 0,03–0,15 мкг/кг/мин. Параллельно проводили инфузию эсмолола в дозе 20 мкг/кг/мин. Через 3 часа зарегистрированы следующие показатели: частота сердечных сокращений 87 уд/мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., сердечный индекс 2,57 л/мин/м²; SvO₂ 69%; лактат 3,4 ммоль/л. Введение левосимендана продолжали в течение 26 часов, инфузия добутамина прекращена через 36 часов на фоне удовлетворительных показателей гемодинамики.

Через 18 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии пациент был переведен на вспомогательную вентиляцию легких в режиме Spont, PS (14–12 см H₂O), FiO₂ 0,4, PEEP 7–5 см H₂O с последующим переводом на самостоятельное дыхание с инсуффляцией увлажненного O₂ (8 л/мин). Через 60 минут на фоне восстановленного сознания, мышечного тонуса, удовлетворительного газового состава крови была произведена экстубация трахеи. На 3-и сутки пациент был переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в клиническое отделение для дальнейшего лечения, откуда был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Н. 47 лет поступил в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с клинической картиной декомпенсированной сердечно-легочной недостаточности, обусловленной гипертрофической кардиомиопатией, подклапанным гипертрофическим стенозом устья аорты (градиент 100 мм рт. ст.), инфекционным поражением с вегетациями и перфорацией створок аортального и митрального клапанов, функциональной несостоятельностью трикуспидального клапана (митральная и трикуспидальная недостаточность III степени, фракция выброса 78%, конечный диастолический размер 6,4 см, давление в легочной артерии 50 мм рт. ст.). Сопутствующие заболевания: плевропневмония, экссудативный плеврит, гидроторакс справа. В анамнезе: аллотрансплантация трупной почки по поводу сморщивания обеих почек на фоне гломерулонефрита, в последующем до момента операции – прием иммуносупрессоров (циклоспорин 150 мг/сут), глюкокортикостероидных гормонов.

При поступлении состояние крайне тяжелое, что обусловлено в первую очередь декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кожные покровы иктеричные, частота сердечных сокращений до

150 ударов в минуту, пароксизмы наджелудочковой тахикардии; артериальное давление 80/40 мм рт. ст., SpO₂ 82%, SvO₂ 43–47%. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Рентгенологически определялся гидроторакс справа на фоне плевропневмонии. Состояние осложняли наличие почечной недостаточности (креатинин 190–200 мкмоль/л, мочевина 14–16 ммоль/л, лактат-ацидоз (рН 7,2, лактат 7 ммоль/л) и гипопроотеинемии (общий белок 47 г/л). Диурез, тем не менее, был сохранен и составлял 1500 мл/сут.

На исходной Эхо-КГ: аорта – 3,6 см. Аортальный клапан – 19 мм, вегетации на правой створке, недостаточность III степени, подклапанный стеноз с градиентом 100 мм рт. ст. Недостаточность митрального клапана III степени. Левый желудочек: конечный диастолический размер 5,1 см, конечный систолический размер 2,9 см, конечный диастолический объем 123 мл, конечный систолический объем 31 мл, фракция выброса 75%. Давление в легочной артерии 59 мм рт. ст.

В течение 5 суток в отделении реанимации и интенсивной терапии проводилась комплексная интенсивная предоперационная подготовка. За сутки до операции пациенту была начата инфузия левосимендана 12,5 мг в дозе 0,03–0,15 мкг/кг/мин.

На операции: миектомия подклапанного отдела межжелудочковой перегородки, протезирование митрального и аортального клапанов, пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения. Отметим, что уже в предперфузионном периоде потребовалась инфузия допамина в дозе 4–7 мкг/кг/мин. Исходно, после установки катетера Свана – Ганца в операционной, сердечный индекс составил 1,85 л/мин/м².

На 180-й минуте искусственного кровообращения был выявлен тромбоз левого желудочка, в связи с чем выполнена тромбэктомия. После снятия зажима с аорты восстановление сердечной деятельности – после разряда дефибриллятора. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии в условиях продолжающейся искусственной вентиляции легких; доза допамина – 9 мкг/кг/мин, адреналин – 0,01 мкг/кг/мин.

В отделение реанимации и интенсивной терапии пациент был доставлен с явлениями тяжелой сердечной недостаточности, нарушениями ритма в виде тахисистолической формы мерцательной аритмии с частотой сокращения желудочков до 150 уд/мин, артериальным давлением 90/60 мм рт. ст., сердечным индексом 1,6 л/мин/м², давлением заклинивания легочной артерии 15 мм рт. ст., Нб 66 г/л; рН 7,15, лактат 20 ммоль/л. Только показателя лактата было достаточно, чтобы предположить высокую вероятность неблагоприятного исхода.

Больному продолжено проведение кардиотонической и вазотропной терапии, добавлена инфузия эсмолола в дозе 10–30 мкг/кг/мин. Проводилось прецизионное восполнение кровопотери под контролем давления заклинивания легочной артерии. Через 3 часа после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии отмечено снижение темпа диуреза, впоследствии – анурия. При этом частота сердечных сокращений была 90 в минуту, артериальное давление – 120/60 мм рт. ст., сердечный индекс – 1,9 л/мин/м², лактат – 20 ммоль/л, рН – 7,19, SvO₂ – 64,8% (такие показатели рН, по всей видимости, указывают на нарушения обмена кислорода в тканях, так называемый голод при избытии). Несмотря на проводимую терапию явления сердечной недостаточности прогрессировали, потребовалось введение возрастающих доз инотропных препаратов: допамина до 11 мкг/кг/мин, адреналина до 0,02–0,1 мкг/кг/мин. Через 10 часов после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии при нарастающих явлениях полиорганной недостаточности наступил летальный исход.

Обсуждение

Описанные случаи чем-то очень похожи, а в чем-то существенно различаются. Похожи – исходно тяжелым состоянием, обусловленным недостаточностью кровообращения вследствие длительно существующих приобретенных пороков сердца, крайне непростым течением интраоперационного периода, сложностями проведения искусственного кровообращения и серьезной сердечной недостаточностью в постперфузионном периоде.

Пациент К. вызывал большие опасения: поступил с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности. Операция изначально рассматривалась как «жест отчаяния», ситуация усугублялась сложностями ведения перфузии во время основного этапа операции. Хочется верить, что в данном случае именно левосимендан стал той каплей, которая в конечном итоге склонила чашу весов в пользу выздоровления пациента, конечно, не сам по себе, а в составе хирургической и комплексной медикаментозной терапии сердечной недостаточности.

Во втором случае левосимендан вводился в предоперационном периоде, и мы прекрасно отдавали себе отчет, сколь непростым испытанием окажется операция на сердце для больного с явлениями декомпенсации сердечной недостаточности на фоне плевропневмонии, ранее перенесенной трансплантации почки, находящегося на поддерживающих дозах иммуносупрессоров.



Однако действительность превзошла наши худшие опасения: длительное с перфузионными осложнениями искусственное кровообращение, тяжелая сердечная недостаточность в постперфузионном периоде и полиорганная недостаточность в дальнейшем. Невольно хочется закончить фразой: самый прекрасный препарат не может дать больше, чем он может дать. По-видимому, печальный исход был предопределен здесь всеми предшествующими событиями.

Заключение

Исходя из логики приведенных клинических примеров и опираясь на наш опыт, можно заключить, что левосимендан представляется эффективным препаратом в терапии сердечной недостаточности у кардиохирургических пациентов. Однако необходимо проведение серьезных рандомизированных клинических исследований, чтобы данное утверждение приобрело характер рекомендаций. ☺

Литература

- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs*. 2001;61(5):613–27.
- Явелов ИС. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2005;(1):33–45.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Симдакс (Simdax). 2007: 1–8. Инструкция по медицинскому применению препарата СИМДАКС. 2009: 1–12.
- Моисеев ВС. Острая сердечная недостаточность. Новые возможности лечения с применением сенситизатора кальция левосимендана. М.: Фарма Пресс; 2004.
- Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25(5):794–801.
- Белоусов ЮБ, Белоусов ДЮ, Григорьев ВЮ, Бекетов АС, Попова НЮ, Бойко ЕА, Медников ОИ. Фармакоэкономический анализ применения левосимендана у больных с тяжелой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2006;(1):32–8.
- Gheorghide M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):68G–73G.
- Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtonen P, Nägren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):522–31.
- Монография Симдакс (левосимендан). Орион фарма. Доступно на: http://www.orionpharma.com.ua/OrionPharmaUA_Global/leaflets/simdax%20promo.pdf
- Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;37(4):367–74.
- Alvarez J, Taboada M, Rodríguez J, Caruezo V, Bouzada M, Campaña O, Bascuas B, Pérez-Paz J, Ginesta V. Hemodynamic effects of levosimendan following cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2005;52(7):389–94.
- Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):26G–31G.
- Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005;23(1):71–98.
- Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. 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*. 1998;19(4):660–8.
- Demeyere R, Herrijgers P, Flameng W. Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass. *Crit Care*. 2002;6(Suppl 1):S65–6.
- Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(4):204–11.
- Harjola V, Siirilä K, Suojaranta-Ylinen R. Levosimendan in cardiac surgery [abstract A495]. *Crit Care*. 2004;8(Suppl 1):P83–90.
- Lasonidou C, Karakasis T, Vasiliadou G. Hemodynamic effects of the new calcium sensitizer levosimendan in cardiosurgical ICU patients [abstract A285]. *Crit Care*. 2004;8(Suppl 1):P83–90.
- Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvey G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabriani L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana KN, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):259–66.
- infarction]. *Serdechnaya nedostatochnost' [Journal of Heart Failure]*. 2005;(1):33–45 (in Russian).
- The State Registry of pharmaceuticals (Russian Federation). Instruction on medical use of Symdax. 2007: 1–8. Instruction on medical use of SYMDAX. 2009: 1–12 (in Russian).
- Moiseev VS. Ostraya serdechnaya nedostatochnost'. *Novye vozmozhnosti lecheniya s primeneniem sensitizatora kal'tsiya levosimendana [Acute heart failure. New possibilities of treatment with the use of a calcium sensitizer levosimendan]*. Moscow: Farma Press; 2004.
- Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Lindén IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25(5):794–801.
- Belousov YuB, Belousov DYU, Grigor'ev VYU, Beketov AS, Popova NYU, Boyko EA, Med-



nikov OI. Farmakoeconomicheskii analiz primeneniya levosimendana u bol'nykh s tyazhelyo dekompensirovannoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Pharmacoeconomical analysis of levosimendan treatment in patients with severe, decompensated chronic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'* [Journal of Heart Failure]. 2006;(1):32–8 (in Russian).

7. Gheorghide M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):68G–73G.
8. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtonen P, Nägren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(5):522–31.
9. Symdax (levosimendan) Product Monograph. Orion Pharma. Available from: http://www.orionpharma.com.ua/OrionPharmaUA_Global/leaflets/simdax%20promo.pdf (in Russian).
10. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37(4):367–74.
11. Alvarez J, Taboada M, Rodríguez J, Caruezo V, Bouzada M, Campaña O, Bascuas B, Pérez-Paz J, Ginesta V. Hemodynamic effects of levosimendan following cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52(7):389–94.
12. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6A):26G–31G.
13. Papp Z, Csapó K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23(1):71–98.
14. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, Mattila S, Salmenperä M. 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.* 1998;19(4):660–8.
15. Demeyere R, Herringers P, Flameng W. Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass. *Crit Care.* 2002;6(Suppl 1):S65–6.

16. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42(4):204–11.
17. Harjola V, Siirilä K, Suojaranta-Ylinen R. Levosimendan in cardiac surgery [abstract A495]. *Crit Care.* 2004;8 (Suppl 1):P83–90.
18. Lasonidou C, Karakasis T, Vasiliadou G. Hemodynamic effects of the new calcium sensitizer levosimendan in cardiothoracic ICU patients [abstract A285]. *Crit Care.* 2004;8(Suppl 1):P83–90.
19. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, Santini F, Ponschab M, Pasero D, Rodseth RN, Biondi-Zoccai G, Silvy G, Salvi L, Camporesi E, Comis M, Conte M, Bevilacqua S, Cabrini L, Cariello C, Caramelli F, De Santis V, Del Sarto P, Dini D, Forti A, Galdieri N, Giordano G, Gottin L, Greco M, Maglioni E, Mantovani L, Manzato A, Meli M, Paternoster G, Pittarello D, Rana KN, Ruggeri L, Salandin V, Sangalli F, Zambon M, Zucchetti M, Bignami E, Alfieri O, Zangrillo A. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(3):259–66.

Levosimendan for intensive therapy of heart failure in heart valve prosthetics

Ulitkina O.N. • Filippovskaya Zh.S. • Tereshina A.A. • Grebenchikov O.A. • Cherpakov R.A. • Babokin V.E. • Ovezov A.M. • Likhvantsev V.V.

The article describes perioperative periods of two patients who underwent surgical repair of acquired heart valve disease with artificial circulatory support. In both cases, there was decompensation of chronic heart failure, with levosimendan (Symdax, Orion Pharma, Finland) being used for its treatment. In the first case the drug was infused in the early postoperative period, without a loading dose, at a rate of 0.05–0.1 mcg/kg/min for 26 hours. After 3 hours, an improvement was observed and after 36 hours classic inotropes were stopped. After further 36 hours (day 3) the patient was moved to a surgical department ward. In the second case, due to an extremely low cardiac index, levosimendan was

administered proactively starting one day before surgery. However, a long period of artificial circulation, perfusion problems due to thrombosis during artificial circulatory support led to deterioration of chronic renal failure, chronic heart failure and to death within the first 10 hours after surgery.

Conclusion: Levosimendan is an effective drug for treatment of heart failure in cardiac surgery patients. However, it is unlikely to solve all problems of early postoperative period in patients with multiple organ failure.

Key words: levosimendan, cardiac surgery, cardiac output, heart failure.

Ulitkina Olga Nikolaevna – Anesthesiologist, Department of Cardiac Intensive Care¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 052 01 16.
 E-mail: ulitkinaON@gmail.com

Filippovskaya Zhanna Stanislavovna – Head of Department of Cardiac Intensive Care¹

Tereshina Anna Aleksandrovna – Anesthesiologist, Department of Anesthesiology¹

Grebenchikov Oleg Aleksandrovich – PhD, Senior Research Fellow, Department of Intensive Care¹

Cherpakov Rostislav Aleksandrovich – Anesthesiologist, Department of Cardiac Intensive Care¹

Babokin Vadim Egorovich – PhD, Head of Department of Cardiac Surgery¹

Ovezov Aleksey Muradovich – MD, PhD, Head of Department of Anesthesiology, Head of Chair of Anesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty¹

Likhvantsev Valeriy Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Intensive Care¹
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 04 55.
 E-mail: lik0704@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation