

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА ДЛЯ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Пионтковский В.О., Гладун И.П., Мосенцев Н.Н., Яровенко В.В.

*Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии
Днепропетровского областного совета (Днепропетровск)*

В работе проведен анализ периоперативного применения современного инотропно-го средства, сенситизатора кальциевых каналов, левосимендана для прекондиционирования миокарда у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). Целью работы было изучение эффективности и безопасности левосимендана для гемодинамической поддержки. Ретроспективно проанализированы истории болезни 14 пациентов, прооперированных в условиях ИК по поводу ИБС и клапанной патологии в 2011 году в Днепропетровском областном клиническом центре кардиологии и кардиохирургии Днепропетровского областного совета. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 7,3$ года. Левосимендан применяли по схеме: постоянная инфузия 0,1 мкг/кг/мин на протяжении 6 часов до ИК. За 10 минут до окончания ИК инфузию левосимендана 0,1 мкг/кг/мин возобновляли и продолжали в течение еще 6 часов. Отмечалось, что периоперативное применение левосимендана было безопасным и не сопровождалось такими побочными явлениями, как гипотензия, нарушения ритма, тахикардия, ишемия миокарда. Применение левосимендана увеличивало вероятность успешного первичного отключения ИК, улучшало и ускоряло восстановление насосной функции миокарда.

Ключевые слова: *прекондиционирование миокарда, операции с искусственным кровообращением, инотропная поддержка, левосимендан.*

У больных с низкой ФВЛЖ проведение кардиохирургических вмешательств сопряжено с высоким риском развития осложнений. Применение традиционных инотропных препаратов — агонистов β -адренорецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы III сопровождается рядом нежелательных эффектов, в первую очередь истощением метаболических ресурсов миокарда [1] и супрессией адренорецепторов при длительном применении адреномиметиков. Кроме того, проаритмогенный и положительный хронотропный эффекты способствуют увеличению частоты внезапной сердечной смерти [2]. Появление в Украине принципиально нового инотропного препарата — левосимендана [3–12] позволило проанализировать опыт его применения для гемодинамической поддержки пациентов с низкой ФВЛЖ ($\leq 35\%$).

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность периоперативного применения левосимендана для гемодинамической поддержки пациентов с низкими сократительными резервами миокарда.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 14 пациентов, которые были оперированы с искусственным кровообращением (ИК) по поводу

клапанной патологии сердца и ишемической болезни сердца (ИБС) в 2011 году в Днепропетровском областном клиническом центре кардиологии и кардиохирургии. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 7,3$ года.

Все больные оперированы в плановом порядке. Премедикация включала назначение сибазона 10 мг в/м на ночь перед операцией, за 40 мин до подачи в операционную назначался сибазон 10 мг в/м, морфин 10 мг в/м. Индукция в наркоз осуществлялась введением в периферическую вену пропофола 2–4 мг/кг, сибазона 10 мг, фентанила 0,2 мг/кг, ардуана 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии проводилось ингаляцией севорана (1,8–2,2 об%) в кислородо-воздушной смеси по методике низкпоточной анестезии. На этапе ИК поддержание анестезии осуществлялось по методике тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола. Анальгезия и миорелаксация обеспечивалась фракционным введением фентанила и ардуана. Все операции проводились в условиях умеренной гипотермии ($32\text{--}33^{\circ}\text{C}$) и фармакоолодовой кардиopleгии раствором кустодиола в сочетании с наружным охлаждением. Длительность ИК составила $98 \pm 10,4$ мин.

Инфузию левосимендана начинали сразу после катетеризации внутренней яремной вены трехканальным катетером в отдельный порт по схеме: постоянная инфузия 0,1 мкг/кг/мин на протяжении 6 часов до ИК. За 10 минут до окончания ИК инфузию левосимендана 0,1 мкг/кг/мин возобновляли и продолжали в течение еще 6 часов. Интраоперационная оценка гемодинамических параметров (систолического артериального давления САД, частоты сердечных сокращений ЧСС, ЦВД, ДЛП) проводилась в начале операции, за 10 мин до ИК, через 10 мин после ИК и в конце операции. После сведения грудины левопредсердный катетер удалялся с учетом риска тромбоэмболических осложнений. В послеоперационном периоде показатели оценивались спустя 2, 4, 6 часов и в 1-е сутки после операции. Учитывались сроки пребывания больных в отделении анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ), длительность проводимой ИВЛ, объем и характер инотропной поддержки, количество осложнений, потребность в гемотрансфузиях, объем отделяемого по дренажам. ФВЛЖ определялась с помощью эхокардиографии до операции и в 1-е сутки после операции при отсутствии других показаний (подозрение на тампонаду перикарда).

У всех больных контролировали показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС), газов крови, концентрацию основных плазменных электролитов, гемоглобина, глюкозы крови, показатели азотистого обмена, коагулограммы.

В качестве традиционного инотропного агента на выходе с ИК использовался допмин в средних дозировках (3–4 мкг/кг/мин) на фоне постоянной инфузии левосимендана 0,1 мкг/кг/мин. Преднагрузка корректировалась инфузией нитроглицерина.

Результаты и их обсуждение. Исходные значения ФВЛЖ были значительно снижены у всех 14 больных и составили в среднем $31 \pm 4,2\%$. На дооперационном этапе начальная инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг в течение 6 часов не приводила к гемодинамически значимым эффектам ни у одного из пациентов. У 6 больных (43%) отмечалось увеличение ЧСС в среднем на 8%. Применение левосимендана не вызывало аритмогенных эффектов, не сопровождалось изменениями на электрокардиографии (ЭКГ) и в целом хорошо переносилось. Время пережатия аорты составило $74,5 \pm 10,5$ минут. Успешным первичное отключение от ИК было у 10 больных (71%), у 2 больных (14%) неудачной была вторая попытка, что потребовало установки внутриаортального баллонного контрпульсатора (ВАБК).

При поступлении в ОАИТ все больные получали инфузию допмина в средних дозировках (2–5 мкг/кг/мин), 2 больных в связи с выраженной сердечной недостаточностью

нуждались в проведении ВАБК в комбинации с инфузией допмина, добутамина и адреналина в максимальных терапевтических дозировках. Длительность респираторной поддержки определялась временем восстановления сознания, мышечного тонуса, адекватного спонтанного дыхания, стабильных показателей гемодинамики, гемограммы, КЩС и газов крови, темпом отделения содержимого по дренажам. У 7 больных длительность проведения ИВЛ составила $7 \pm 1,5$ часа, у 5 – $10 \pm 1,4$ часа, и у 2 больных искусственная вентиляция легких продлилась более суток. Все пациенты получали антибиотикопрофилактику, профилактику тромбоэмболических осложнений назначением фраксипарина, и у больных с клапанной патологией дополнительным было назначение варфарина, профилактическое назначение блокаторов протонной помпы, обезболивание, трансфузия препаратов крови по показаниям.

К концу первых суток послеоперационного периода у всех больных с помощью эхокардиографии определялась ФВЛЖ. У всех больных отмечалось увеличение ФВ в среднем на 22%. ЭКГ при поступлении в ОАИТ и к концу первых суток проводилась в обязательном порядке у всех больных, исследовалось содержание МВ-КФК.

Длительность инотропной поддержки допмином составила $53,4 \pm 8,1$ часа.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют, что периоперативное применение левосимендана у больных с низкой ФВЛЖ при операциях на сердце в условиях ИК было безопасным и не приводило к нежелательным эффектам, таким, как гипотензия, аритмии, тахикардия, не сопровождалось ишемией миокарда. Применение левосимендана увеличивало вероятность успешного первичного отключения ИК, улучшало и ускорило восстановление насосной функции миокарда.

Литература

1. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: A meta-analysis of randomized controlled trials / G. Landoni, A. Mizzi, G. Biondi-Zoccai, et al. // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2010. – № 24. – P. 51–57.
2. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis / S. Thackray, J. Easthaugh, N. Freemantle, et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2002. – № 4. – P. 515–529.
3. Raja Sh.G. Levosimendan in Cardiac Surgery: Current Best Available Evidence / Shahzad G. Raja, Benson S. Rayen // *Ann Thorac Surg*. – 2006. – № 81. – P. 1536–46.
4. Pharmacological Mechanisms Contributing to the Clinical Efficacy of Levosimendan / Zoltán Papp, et al. // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2005. – Vol. 23. – № 1. – P. 87–114.
5. Role of levosimendan in sepsis and septic shock / B.B. Pinto, S. Rehberg, C. Ertmer, M. Westphal // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2008. – Vol. 21. – № 2. – P. 168–177.
6. Kopustinskiene D.M. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria / D.M. Kopustinskiene, P. Pollesello, N.E. Saris // *Biochem Pharmacol*. – 2004. – Vol. 68. – № 5. – P. 807–12.
7. McCully J.D. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection / J.D. McCully, S. Levitsky // *Arch Biochem Biophys*. – 2003. – Vol. 420. – № 2. – P. 237–45.
8. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart / E.F. du Toit, et al. // *Br J Pharmacol*. – 2008. – Vol. 154. – №. 1. – P. 41–50.
9. Kersten J.R. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels / J.R. Kersten, et al. // *Anesth Analg*. – 2000. – Vol. 90. – № 1. – P. 5–11.

10. Levosimendan cardioprotection reduces the metabolic response during temporary regional coronary occlusion in an open chest pig model / C. Metzsch, Q. Liao, S. Steen, L. Algotsson // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – Vol. 51. – № 1. – P. 86–93.
11. Pollesello P. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence / P. Pollesello, Z. Papp // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50. – № 3. – P. 257–63.
12. Tritapepe L. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / L. Tritapepe, et al. // *Br J Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – № 2. – P. 198–204.

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ЛЕВОСІМЕНДАНА ДЛЯ ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З НИЗЬКОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ ОПЕРАЦІЯХ НА СЕРЦІ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

Піонтковський В.О., Гладун І.П., Мосенцев М.М., Яровенко В.В.

Проведено аналіз периопераційного використання сучасного інотропного засобу, сенситизатора каналів кальцію, левосімендана для прекондиціонування міокарда у хворих з низькою фракцією викиду лівого шлуночка, оперованих в умовах штучного кровообігу (ШК). Метою роботи було вивчення ефективності та безпеки левосімендана для гемодинамічної підтримки. Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 14 пацієнтів, прооперованих в умовах ШК з приводу ІХС та патології клапанів у 2011 році в Дніпропетровському обласному клінічному центрі кардіології та кардіохірургії Дніпропетровської обласної ради. Середній вік пацієнтів становив $58 \pm 7,3$ р. Левосімендан призначали за схемою: постійна інфузія $0,1$ мкг/кг/хв протягом 6 годин до ШК. За 10 хв. до закінчення ШК інфузію левосімендана $0,1$ мкг/кг/хв. поновлювали і продовжували протягом ще 6 год. Відмічалось, що периопераційне використання левосімендана було безпечним і не супроводжувалося такими побічними ефектами, як гіпотензія, порушення ритму серця, тахікардія, ішемія міокарда. Використання левосімендана збільшувало вірогідність успішного первинного відключення ШК, покращувало та прискорювало відновлення насосної функції міокарда.

Ключові слова: *прекондиціонування міокарда, операції зі штучним кровообігом, ізотропна підтримка, левосімендан.*

EXPERIENCE OF LEVOSIMENDAN USE FOR MYOCARDIAL PRECONDITIONING IN PATIENTS WITH LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME (LCOS) DURING CARDIAC SURGERY (CS) WITH CARDIAC – PULMONARY BYPASS (CPB)

Piontkovskiy V.O., Gladun I.P., Mosentsev N.N., Yarovenko V.V.

We have obtained experience of use novel inotrope – calcium sensitizer levosimendan, at CS patients for the treatment of LCOS. The aim of the study was to evaluate safety and efficacy of levosimendan treatment for hemodynamic support at LCOS. We analyzed retrospectively 14 patients, which underwent CS with CPB for Valve Pathology and Ischemic Heart Disease (IHD) during 2011 at DOC CCC DOR. Mean age was $58 \pm 7,3$ years. Levosimendan infusion have been started preoperatively with $0,1$ mcg/kg for 6 hours before operation and restarted 10 minutes before the end of CPB, followed by infusion $0,1$ mcg/kg/min up to 6 hours in Intensive Care dpt. It was shown that perioperative use of levosimendan in patients with LCOS during CS performed with CBP was safe and didn't cause adverse events such as hypotension, arrhythmias, tachycardia, myocardial ischemia. Use of levosimendan increased probability of first successful weaning from CBP, improved pump function of the heart and speeded up its recovery.

Key words: *myocardial preconditioning, cardio-pulmonary bypass, inotropic support, levosimendan.*