

Медикаментозное лечение острой сердечной недостаточности: позиции левосимендана

И. С. Явелов

ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

Резюме. В обзоре анализируются результаты клинических исследований, определивших роль левосимендана в лечении острой сердечной недостаточности, представлены позиции левосимендана в современных рекомендациях по лечению сердечной

недостаточности, рассматриваются перспективные направления его дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, острая декомпенсация сердечной недостаточности. (Неотложная кардиология 2015; № 1:41—52)

Medical treatment of acute heart failure: the role of levosimendan

I. S. Yavelov

Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Abstract. This review discusses the results of the clinical trials of levosimendan that have established its role in the treatment of acute heart failure. It also describes the place of levosimendan in the current guidelines for treat-

ment of heart failure, and examines directions for its further study.

Keywords: acute heart failure, acute decompensated heart failure. (Emergency Cardiology 2015; № 1:41—52)

Левосимендан — лекарственное средство с тройным механизмом действия. С одной стороны, он повышает сродство сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, не увеличивая содержания последнего внутри клетки, что является основой положительного инотропного эффекта [1, 2]. С другой — способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в сарколемме гладких мышц сосудистой стенки и за счет этого вызывает вазодилатацию в артериальном и венозном сосудистом русле, включая коронарные и легочные артерии [3]. Кроме того, открытие АТФ-зависимых калиевых каналов в митохондриях лежит в основе кардиопротективного эффекта. Положительное инотропное действие левосимендана не сопровождается заметным повышением потребности миокарда в кислороде и распространяется на оглушенный и гибернированный миокард. К тому же левосимендан имеет активный метаболит со сходным механизмом действия и длительным периодом полувыведения (70—80 ч), что обеспечивает сохранение эффекта на протяжении нескольких суток после прекращения введения препарата [4—7]. Все эти свойства представляются полезными в лечении больных с сердечной недостаточностью, возникшей из-за существенного нарушения сократительной способности миокарда как ишемической, так и неишемической этиологии [8].

Несмотря на многолетний опыт клинического изучения, позиции левосимендана в лечении острой сердечной недостаточности остаются не столь сильны, как можно было ожидать исходя из особенностей его биологического действия. Причины такого несоответствия и некоторые перспективы применения левосимендана при острой сердечной недостаточности будут рассмотрены в этом сообщении.

Первоначальные клинические исследования левосимендана при острой сердечной недостаточности

Исследование LIDO

В многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование LIDO были включены 203 больных [9]. У большинства из них была выявлена острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, возникшая несмотря на оптимальное лечение вазодилататорами и мочегонными. К необходимым условиям включения в исследование относили фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35%, а также сердечный индекс менее 2,5 л/(мин×м²) и среднее давление заклинивания легочной артерии более 15 мм рт. ст. по данным зондирования сердца.

Одна часть больных получала левосимендан в нагрузочной дозе 24 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин и плацебо добутамина (103 человека). Остальным больным вводили до-

бутамин в начальной дозе 5 мкг/кг/мин и плацебо левосимендана. Инфузия осуществлялась в течение 24 ч. Если через 2 ч после начала лечения ответ был недостаточным (увеличение сердечного индекса менее 30%), скорость введения препаратов удваивалась. При возникновении выраженной артериальной гипотонии или тахикардии было предусмотрено прекращение инфузии на 30—60 мин с возможным последующим возобновлением в половинной дозе.

К окончанию 24-часовой инфузии левосимендана гемодинамическое улучшение (увеличение сердечного выброса на 30% и более, снижение давления заклинивания легочной артерии на 25% и более и как минимум на 4 мм рт. ст. при отсутствии необходимости в неотложном внутривенном введении положительных инотропных агентов или вазодилататоров) происходило почти в два раза чаще, чем в группе добутамина (28 против 15% соответственно, $P = 0,022$). Влияние добутамина на сердечный выброс и давление заклинивания легочной артерии было заметно меньшим у больных, получавших β-адреноблокаторы, в то время как действие левосимендана в присутствии β-адреноблокаторов даже усиливалось.

Общая смертность у получавших левосимендан в течение 31 сут после рандомизации была достоверно ниже, чем в группе плацебо, — 8 против 17%, что соответствует снижению риска на 57% ($P = 0,049$). Этот эффект сохранялся при продлении наблюдения до 180 сут, когда смертность составила 26 против 38%, что соответствует снижению риска на 43% ($P = 0,029$). Кроме того, после введения левосимендана больные достоверно реже госпитализировались повторно (как в целом, так и из-за утяжеления сердечной недостаточности). Соответственно, они дольше находились вне стационара.

У больных, получавших левосимендан, достоверно реже возникали нарушения ритма сердца (3,9 против 13%; $P = 0,023$), была ниже сумма случаев стенокардии, боли в грудной клетке и ишемии миокарда (0 случаев против 7; $P = 0,013$). По частоте возникновения артериальной гипотензии группы существенно не различались.

Таким образом, в исследовании LIDO 24-часовая инфузия левосимендана у больных с нарушенной сократительной функцией ЛЖ, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, по сравнению с добутамином давала более выраженное улучшение гемодинамики, обладала преимуществом по влиянию на смертность в ближайшие 6 мес, реже вызывала ишемию миокарда и нарушения ритма сердца. Применение β-адреноблокаторов не ослабляло гемодинамическое действие левосимендана и уменьшало эффект добутамина. Эти результаты были получены при достаточно тщательном отборе больных, у которых помимо выраженной систолической дисфункции было повышено давление заполнения ЛЖ, отсутствовала гиповолемия и практиковался гибкий подход к ти-

трованию дозы препарата. Вместе с тем это исследование не предназначалось для оценки влияния вмешательства на смертность и поэтому не годится для окончательного суждения о данном аспекте воздействия препарата.

Исследование CASINO

В многоцентровое проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CASINO планировалось включить 600 больных с ФВ $\leq 35\%$, госпитализированных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК) по NYHA [10, 11]. В ближайшие 48 ч больные были рандомизированы для введения левосимендана (нагрузочная доза 16 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин на протяжении 24 ч), добутамина (внутривенный болюс плацебо, затем инфузия 10 мкг/кг/мин в течение 24 ч) или плацебо.

После включения 299 больных по решению Комитета по безопасности исследование было прекращено досрочно из-за явного преимущества левосимендана. К этому сроку без учета восьми исключенных больных 98 человек получали левосимендан, 96 — добутамин и 97 — плацебо. В ближайшие 6 мес в группе левосимендана умерли 15,3% больных, в группе плацебо — 24,7% ($P = 0,04$), а в группе добутамина — 39,6% ($P = 0,0001$).

В итоге исследование CASINO дало еще одно свидетельство положительного влияния краткосрочной инфузии левосимендана на смертность при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Заметное увеличение смертности после введения добутамина усилило сомнения в целесообразности его широкого применения у подобных больных. Однако из-за преждевременного прекращения этого клинического испытания его результаты оказались недостаточно надежными.

Наиболее крупные клинические исследования левосимендана при острой сердечной недостаточности

Исследования REVIVE

В двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях REVIVE I и REVIVE II проводилось сравнение эффективности и безопасности левосимендана и плацебо [12]. В 103 центрах США, Австралии и Израиля в исследовании REVIVE I были включены 100, а в исследовании REVIVE II — 600 больных старше 18 лет с ФВ $\leq 35\%$, госпитализированных в предшествующие сутки с декомпенсацией сердечной недостаточности. К обязательным условиям относили сохранение одышки в покое после внутривенного введения мочегонных. Основные критерии не включения представлены в табл. 1.

Первоначально в течение 10 мин вводилась нагрузочная доза левосимендана 12 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 1 ч, после чего при хорошей переносимости дозу следовало увеличить до 0,2 мкг/кг/мин. При плохой переносимости предусматривалось уменьшение дозы до 0,05—0,1 мкг/кг/мин, а также отмена препарата. Длительность введения левосимендана или плацебо составляла 24 ч. Допускалась одновременная инфузия вазодилататоров или других инотропных препаратов (за исключением ингибиторов фосфодиэстеразы III) при условии сохранения неизменной скорости как минимум в течение 2 ч; в этих случаях величина нагрузочной дозы левосимендана уменьшалась до 6 мкг/кг. В итоге более 90% больных в первые 2 ч получали инфузию левосимендана в целевой дозе 0,2 мкг/кг/мин и у 75—80% она продолжалась с той же скоростью все 24 ч.

В целом наличие инфаркта миокарда в анамнезе констатировано у половины больных, ФВ ЛЖ составляла в среднем около 20%. В большинстве случаев отмечались признаки застоя в легких (в основном в нижних отделах), а также отеки нижних конечностей. Внутривенное введение вазодилататоров или положительных инотропных препаратов осуществлялось примерно у четверти больных.

Первичной конечной точкой являлось изменение клинических симптомов, смерть или утяжеление сердечной недостаточности на протяжении 5 сут после рандомизации. Число больных, у которых клиническое состояние улучшилось, в группах левосимендана было большим, а доля лиц с ухудшением — меньшей, чем при использовании плацебо, и эти различия являлись статистически значимыми. При использовании левосимендана реже требовалось дополнительное внутривенное введение препаратов из-за утяжеления сердечной недостаточности (15 против 26% на фоне плацебо по данным исследования REVIVE II). При учете общей оценки больным своего самочувствия и выраженности одышки в исследовании REVIVE II тенденция к преимуществу левосимендана перед плацебо, отмеченная уже через 6 ч от начала лечения, стала достоверной через 24 ч и сохранялась на протяжении 5 сут (после прекращения введения левосимендана). Больные из групп левосимендана быстрее выписывались из стационара (пребывание более 10 сут потребовалось 23% рандомизированных к введению плацебо и 16% — левосимендана; $P = 0,009$).

Уровень мозгового натрийуретического пептида в крови через 24 ч и 5 сут от начала лечения был достоверно ниже в группах левосимендана; через 1 мес эти различия исчезали.

В среднем на фоне введения левосимендана отмечалось небольшое снижение систолического и диастолического артериального давления (АД), на 4 и 6 мм рт. ст. соответственно, которое исчезало через 12 ч после прекращения инфузии. Одновременно от-

Таблица 1. Основные критерии невключения в исследованиях REVIVE и SURVIVE [12, 13]

Исследование	Критерий невключения
REVIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст < 18 лет • Систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. • ЧСС ≥ 120 уд/мин • Содержание калия в крови < 3,5 ммоль/л или > 5,4 ммоль/л • Рестриктивная кардиомиопатия • Тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ • Сердечная ресинхронизирующая терапия в ближайшие 30 сут • Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе • Содержание креатинина в сыворотке крови > 450 мкмоль/л или диализ • Значимое поражение печени (уровень печеночных ферментов как минимум в пять раз выше верхней границы нормы) • Острое кровотечение • Гемоглобин < 100 г/л или переливание крови во время текущей госпитализации • Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 мес • Ожидаемое хирургическое вмешательство в ближайшие 3 мес • Активная инфекция • Стенокардия в предшествующие 6 ч • Кардиоверсия в предшествующие 4 ч или планируемая в ближайшие 5 сут
SURVIVE	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≤ 18 лет • Систолическое АД < 85 мм рт. ст. • ЧСС в покое > 130 уд/мин • Содержание калия в крови < 3,5 ммоль/л • Рестриктивная кардиомиопатия • Тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ • Операция на сердце в ближайшие 30 сут • Желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе • Содержание креатинина в сыворотке крови > 450 мкмоль/л или диализ • Острое кровотечение • Гемоглобин < 80 г/л • Тяжелая печеночная недостаточность • Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 3 мес • Септицемия, септический шок

мечалось увеличение частоты сердечных сокращений — ЧСС (в исследовании REVIVE II на 8 уд/мин) — и этот эффект сохранялся как минимум 5 сут. По данным исследования REVIVE II в группе левосимендана достоверно чаще возникали артериальная гипотензия (50 против 36% в группе плацебо), головная боль (30 против 15%), желудочковая тахикардия (25 против 17%), фибрилляция предсердий (9 против 2%) и желудочковые экстрасистолы (8 против 2%). Более высокая частота артериальной гипотонии отмечалась только в первые 24 ч от начала лечения, других осложнений — как в первые сутки, так и в последующие 4 дня наблюдения. При учете побочных эффектов, ставших

причиной для преждевременного прекращения введения препарата, единственным различием было наличие артериальной гипотензии (8,1% в группе левосимендана и 2,3% в группе плацебо). Очевидно, длительное сохранение влияния на ЧСС и проаритмические эффекты соответствуют периоду ожидаемого сохранения в крови повышенных концентраций активного метаболита левосимендана.

Достоверных различий по смертности за 90 сут между группами не было, хотя в численном выражении больше больных умерло в группах левосимендана (относительный риск 1,26 при 95% границах доверительного интервала (ДИ) от 0,83 до

1,91; $P = 0,29$). Это было наиболее заметно в течение первых 5 и особенно 14 сут. При дальнейшем анализе оказалось, что тенденция к повышению летальности при лечении левосименданом отмечалась у больных с исходно невысоким АД (ниже 100 мм рт. ст.), в то время как при отсутствии артериальной гипотензии направленность эффекта была противоположной.

Таким образом, в исследованиях REVIVE продемонстрировано положительное воздействие левосимендана на клинические проявления острой сердечной недостаточности у больных с низкой ФВ ЛЖ, которое становится очевидным через 6 ч от начала 24-часовой инфузии препарата и сохраняется как минимум 4 сут после ее окончания. Однако при дальнейшей интерпретации результатов этих исследований необходимо учитывать, что они не предназначались для оценки влияния вмешательства на смертность. Соответственно, полученный здесь результат нельзя считать ни надежным, ни окончательным. Основные побочные эффекты левосимендана соответствуют особенностям его фармакологического действия: головная боль и артериальная гипотония сопряжены с вазодилатирующими свойствами, аритмии — с положительным инотропным действием. Поэтому их более частое возникновение в сравнении с плацебо было ожидаемым. Не исключено, что возникновению осложнений здесь способствовало применение слишком высоких доз левосимендана, включая введение нагрузочных доз, на фоне достаточно частой одновременной инфузии вазодилататоров или других положительных инотропных препаратов и невысокого исходного АД у части больных.

Исследование SURVIVE

Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование SURVIVE по сравнению эффективности и безопасности левосимендана и добутамина проводилось в 75 центрах девяти стран Европы (Австрия, Великобритания, Германия, Латвия, Польша, Россия, Финляндия, Франция) и Израиля [13]. В него были включены 1327 больных с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (не обязательно хронической) и недостаточным ответом на внутривенное введение мочегонных препаратов и вазодилататоров (хотя бы одно: сохраняющаяся олигурия, не связанная с гиповолемией; одышка в покое или необходимость в искусственной вентиляции легких; давление заклинивания легочной артерии ≥ 18 мм рт. ст., сердечный индекс $\leq 2,2$ л/мин/м²). Основные критерии не включения представлены в табл. 1.

Левосимендан вводили на протяжении 24 ч (нагрузочная доза 12 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 1 ч, после чего дозу увеличивали до 0,2 мкг/кг/мин); одновременно использовалось плацебо добутамина. Добутамин вводился в дозе 5—40 мкг/кг/мин в течение 24 ч и

более (по решению врача при клинической необходимости); одновременно использовалось плацебо левосимендана.

Хроническая сердечная недостаточность отмечалась у 88% пациентов (в остальных случаях причиной госпитализации являлась впервые возникшая острая сердечная недостаточность), ишемическая этиология заболевания (включая острый инфаркт миокарда у небольшого числа больных) — в 76% случаев. В среднем фракция выброса составляла 24%, длительность введения левосимендана — 23 ч, добутамина — 39 ч (средняя доза 6 мкг/кг/мин).

Первичной конечной точкой являлась общая смертность на протяжении 6 мес. Число больных в исследовании позволяло с достаточной надежностью продемонстрировать снижение смертности в группе левосимендана в эти сроки на 25% и более по сравнению с группой добутамина. Частота смертельных исходов ни на одном из этапов исследования в группах левосимендана и добутамина достоверно не различалась.

По вторичным точкам, характеризующим клиническую эффективность (число дней, проведенных больными вне стационара, оценка выраженности одышки и изменение общей оценки своего состояния больным через 24 ч после начала лечения, сердечно-сосудистая смертность через 6 мес), группы тоже достоверно не различались. Вместе с тем содержание мозгового натрийуретического пептида к концу первых суток введения левосимендана снизилось примерно наполовину и оставалось таким как минимум в течение 5 сут, в то время как снижение в группе добутамина было менее выраженным и существенно уменьшилось к 3-м суткам после начала лечения.

В группе левосимендана отмечалось более низкое систолическое и диастолическое АД (со снижением в среднем на 5 мм рт. ст. от исходного) и эти различия исчезали в первые несколько суток после окончания инфузии исследуемых препаратов. Более высокая ЧСС (с увеличением в среднем на 6 уд/мин от исходного) сохранялась как минимум на протяжении ближайших 5 сут.

В группе левосимендана в ближайший месяц достоверно чаще отмечались фибрилляция предсердий (9,1 против 6,1%), гипокалиемия (9,4 против 5,9%), головная боль (8,3 против 4,7%) и достоверно реже утяжелялась сердечная недостаточность (12,3 против 17,0% соответственно). По частоте артериальной гипотензии, желудочковых аритмий и побочных проявлений со стороны почек группы существенно не различались.

Таким образом, в целом левосимендан не имел преимуществ перед добутамином по влиянию на клиническое течение заболевания и смертность, но характеризовался худшей переносимостью и более длительным сохранением влияния на АД и ЧСС. Очевидно, что с учетом результатов плацебо-

контролируемых исследований REVIVE эти данные подтверждают пользу левосимендана для контроля симптомов заболевания, а также наличие у него особых свойств (вазодилатация, длительное сохранение незначительного снижения АД и увеличения ЧСС из-за образования активного метаболита), но свидетельствуют против ожидаемого преимущества по влиянию на смертность.

Вместе с тем при анализе подгрупп в исследовании SURVIVE оказалось, что в отличие от больных с впервые возникшей острой сердечной недостаточностью при декомпенсации хронической сердечной недостаточности в группе левосимендана отмечалась более низкая смертность в первые 5, 14 и 31 сут после начала лечения [13, 14]. Достоверно более низкая смертность в первые 5 сут в группе левосимендана отмечена также у больных, принимающих β -адреноблокаторы. Кроме того, неожиданной находкой явилось несовпадение результатов сравнения левосимендана и добутамина в разных странах: по влиянию на смертность за 6 мес левосимендан оказался достоверно лучше в Финляндии (включены 95 больных) и имела тенденция к его преимуществу в России (включены 461 больной). Противоположная тенденция отмечалась по Франции (включены 183 больных) и в Израиле (включены 142 больных). Не исключено, что определенную роль здесь сыграло несовпадение контингентов изученных больных и особенностей сопутствующего лечения. С одной стороны, все это позволяет надеяться, что преимущество левосимендана перед добутамином по влиянию на исходы декомпенсации сердечной недостаточности у отдельных категорий больных все-таки существует, но в данном клиническом испытании оно оказалось завуалировано из-за слишком широких критериев отбора. С другой стороны, очевидно, что эти находки, сделанные при анализе подгрупп, нуждаются в подтверждении в специально спланированных проспективных клинических испытаниях.

Исследование RUSLAN

В многоцентровое проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование RUSLAN были включены 504 больных, у которых в течение первых 5 сут после инфаркта миокарда выявлялись рентгенологические признаки отека легких или венозного полнокровия легких и симптомы сердечной недостаточности сохранялись после стандартного лечения нитратами и мочегонными средствами [15]. Внутривенная инфузия левосимендана продолжалась в течение 6 ч, первоначально за 10 мин вводили нагрузочную дозу. Использовались четыре различные схемы введения препарата: нагрузочная доза 6 мкг/кг с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин (103 человека), нагрузочная доза 12 мкг/кг с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин (100 человек), нагрузочная доза 24 мкг/кг с после-

дующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин (99 человек) и нагрузочная доза 24 мкг/кг с последующей инфузией 0,4 мкг/кг/мин (100 человек). Плацебо получали 102 человека. При необходимости была предусмотрена возможность применения добутамина в дозе 3—9 мкг/кг/мин.

Основная цель исследования состояла в оценке безопасности вмешательства. Сумма случаев возникновения клинически значимой артериальной гипотонии или ишемии миокарда у пациентов, получавших левосимендан (13,4%), достоверно не отличалась от группы плацебо (10,8%). Увеличение частоты этих событий отмечено только при использовании наивысшей дозы препарата, которая в настоящее время не рекомендуется для клинического применения.

К окончанию инфузии левосимендана утяжеление одышки и утомляемости отмечалось достоверно реже, чем при введении плацебо. Меньше больных, получавших левосимендан, нуждались в дополнительном введении вазодилататора, мочегонного или дополнительного инотропного агента (7,2 против 13,7% в группе плацебо; $P = 0,003$).

Сумма случаев смерти или усугубления сердечной недостаточности у пациентов, получавших левосимендан, в сравнении с плацебо была достоверно меньше как через 6 ч (2,0 против 5,9% соответственно; $P = 0,033$), так и через 24 ч после начала инфузии (4,0 против 8,8% соответственно; $P = 0,044$). Общая смертность у пациентов, получавших левосимендан в первые 14 сут после начала лечения, тоже оказалась достоверно ниже по сравнению с плацебо — 11,7 против 19,6%, что соответствует снижению риска на 44% ($P = 0,031$). Этот эффект, достигнутый в ранние сроки заболевания, был заметен при продлении наблюдения до 180 сут, когда смертность составила 22,6 и 31,4%, что соответствует снижению риска на 33% ($P = 0,053$).

Таким образом, у больных с левожелудочковой недостаточностью, осложнившей недавно перенесенный инфаркт миокарда, внутривенная инфузия левосимендана в дозах 0,1—0,2 мкг/кг/мин в течение 6 ч переносилась достаточно хорошо и оказывала заметное положительное влияние на симптомы заболевания. Применение левосимендана сопровождалось достоверным снижением смертности, причем эффект был достигнут в первые 2 нед после начала лечения и не исчез в ближайшие 6 мес. Практически важно, что при отборе больных для лечения левосименданом не требовалось оценки параметров гемодинамики, а наличие сердечной недостаточности определялось по клиническим данным и результатам рентгенографии грудной клетки.

Вместе с тем это исследование относилось ко второй фазе клинических испытаний и предназначалось в первую очередь для выбора дозы препарата для дальнейших клинических испытаний у данной категории больных. Более крупных клинических ис-

следований левосимендана при инфаркте миокарда не проводилось.

Метаанализы исследований левосимендана при острой сердечной недостаточности

Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2006 года [16]

При объединении результатов четырех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований левосимендана у больных с острой сердечной недостаточностью (CASINO, REVIVE I, REVIVE II и RUSSLAN) достоверного влияния препарата на смертность отмечено не было.

При объединении результатов трех рандомизированных исследований по сравнению левосимендана и добутамина у больных с острой сердечной недостаточностью (CASINO, LIDO и SURVIVE) отмечено достоверное преимущество левосимендана перед добутамином по влиянию на смертность как минимум при краткосрочном наблюдении.

Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2012 года

В 2012 г. был опубликован метаанализ результатов 45 рандомизированных контролируемых клинических исследований левосимендана, включавших в совокупности 5480 больных [17]. Среди них было 23 исследования, выполненных при сердечной недостаточности, 2 — в неотложной кардиологии, 17 — в кардиохирургии, 2 — при сепсисе и 1 — в сосудистой хирургии. В целом смертность в группах левосимендана составляла 17,4%, в группах плацебо — 23,3%, что соответствует снижению риска на 20% (95% ДИ 11—28%; $P < 0,001$). При этом для предотвращения одного смертельного исхода надо было использовать левосимендан у 17 больных. Данная закономерность выявлена при максимальной длительности наблюдения как минимум 30 и как минимум 90 сут, вне зависимости от особенностей и размера проведенных исследований (табл. 2). Она была отмечена при применении левосимендана в кардиохирургии и в кардиологии, при сравнении с плацебо и добутамином, а также при различных подходах к введению левосимендана (наличие или отсутствие болюса, скорость инфузии до или выше 0,1 мкг/кг/мин). При этом наиболее выраженный положительный эффект отмечался в исследованиях, где болюс левосимендана не вводили и скорость его инфузии не превышала 0,1 мкг/кг/мин (табл. 3). Применение левосимендана было сопряжено с тенденцией к более частому возникновению артериальной гипотонии (относительный риск 1,39; $P = 0,053$). По объединенным данным 17 исследований средняя длительность госпитализации в группах левосимендана была меньше на 1,3 сут ($P = 0,007$). Признаков предвзятости в отборе исследований для публикации найдено не было.

Объединенный анализ клинических исследований левосимендана 2013 года

В 2013 г. был опубликован метаанализ результатов 22 рандомизированных контролируемых сравнительных клинических исследований левосимендана и добутамина, включавших в совокупности 3052 больных, нуждавшихся в инотропной поддержке [18]. В целом применение левосимендана было сопряжено с достоверным снижением риска смерти на 19% (95% ДИ 8—30%; $P = 0,002$). Достоверное снижение смертности отмечено в первые 30 сут и при продлении периода наблюдения эта тенденция не утрачивалась. Существенных различий в результатах отдельных клинических испытаний не было (для взаимодействия $P = 0,39$), и для предотвращения одного смертельного исхода надо было использовать левосимендан у 16 больных. Данный эффект отмечался в кардиохирургии, у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии и был наиболее выражен при одновременном использовании β -адреноблокаторов. Аналогичная тенденция имела и в исследованиях, включавших широкий спектр кардиологических больных. Снижение смертности отмечалось при инфузии левосимендана в дозе до 0,1 мг/кг/мин и теряло статистическую значимость при использовании более высоких доз. По частоте артериальной гипотензии, суправентрикулярных и желудочковых аритмий группы левосимендана и добутамина существенно не различались. Признаков предвзятости в отборе исследований для публикации не было найдено.

Таким образом, результаты этих метаанализов свидетельствуют в пользу преимущества левосимендана перед добутамином по влиянию на смертность, по крайней мере, в первые 30 сут после инфузии препаратов. Очевидно, эти данные можно распространить и на больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. Предпочтительным представляется применение невысоких доз левосимендана (не выше 0,1 мг/кг/мин), в то время как данные о роли предварительного введения болюса противоречивы.

Результаты использования левосимендана в повседневной врачебной практике

В регистре ALARM-HF, включавшем данные о 4953 больных из 9 стран, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью, была проанализирована летальность в стационаре в зависимости от проводимого лечения (внутривенное введение мочегонных, вазодилататоров, положительных инотропных препаратов или вазопрессоров) [19]. При этом предпринимались усилия, чтобы нивелировать различия между пациентами, получавшими и не получавшими указанное лечение по другим показателям, способным оказать влияние на прогноз. В итоге оказалось, что при-

Таблица 2. Смертность при использовании левосимендана и добутамина: метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований (n = 5480) [17]

Показатель	Число исследований	Смертность, %		Относительный риск	P	Число больных, которым надо лечить для предотвращения одной смерти
		В группах левосимендана	В группах контроля			
Максимальное наблюдение ≥ 30 дней	28	21	26	0,72	0,001	17
Максимальное наблюдение ≥ 90 дней	17	23	28	0,79	0,034	22
Максимальное наблюдение ≥ 180 дней	12	24	30	0,74	0,32	—
Смертность как первичная конечная точка	9	23	28	0,67	0,004	20
Слепые исследования	27	20	24	0,86	0,011	23
Исследования, включившие > 100 больных	22	20	25	0,76	0,007	20
Кардиохирургия	17	5,8	12,9	0,52	0,001	14
Кардиология	23	20	26,5	0,75	0,003	18
Сравнение с плацебо	25	14,7	18,7	0,82	0,02	25
Сравнение с добутамином	16	15,0	27,7	0,68	0,003	13
Инфузия $\leq 0,1$ мкг/кг/мин	18	9	18	0,56	0,001	11
Инфузия > 0,1 мкг/кг/мин	22	21	24	0,88	0,033	30
С болюсом	35	18	22	0,84	0,003	25
Без болюса	10	14	32	0,58	< 0,001	6

Таблица 3. Смертность при использовании левосимендана и добутамина: метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований (n = 3052) [18]

Показатель	Число исследований	Смертность, %		Относительный риск	P	Число больных, которым надо лечить для предотвращения одной смерти
		В группах левосимендана	В группах добутамина			
Исследования с включением больных, одновременно получающих β -адреноблокаторы	12	18,8	24,6	0,82	0,008	17
Исследования без включения больных, одновременно получающих β -адреноблокаторы	7	26,4	34,3	0,75	0,07	—
Максимальное наблюдение < 30 дней	7	7,9	16,2	0,64	0,04	11
Максимальное наблюдение ≥ 30 дней	28	23,3	27,9	0,83	0,001	22
Максимальное наблюдение ≥ 90 дней	17	24,8	28,1	0,88	0,12	—
Максимальное наблюдение ≥ 180 дней	12	25,2	28,2	0,89	0,16	—
Исследования на > 100 больных	5	20,4	26,7	0,64	0,03	16
Кардиохирургия	17	5,8	12,9	0,52	0,001	14
Кардиология	23	20	26,5	0,75	0,003	18
Инфузия $\leq 0,1$ мкг/кг/мин	8	11,5	20,4	0,57	0,03	12
Инфузия > 0,1 мкг/кг/мин	11	22,2	27,5	0,88	0,08	—
С болюсом	15	18,1	23,7	0,81	0,007	18
Без болюса	4	43,8	56,6	0,76	0,08	—

менение сочетания вазодилататоров и мочегонных сопряжено с наиболее низкой летальностью, в то время как при внутривенном введении допамина или добутамина она увеличивалась в 1,5 раза, а при использовании норэпинефрина или эпинефрина — более чем в 2,5 раза. Подобный эффект при лечении левосименданом не наблюдался — увеличение летальности не отмечалось, и риск смерти оказался достоверно ниже, чем при использовании катехоламинов.

Левосимендан и качество жизни при тяжелой сердечной недостаточности

В последние годы рассматривается возможность применения левосимендана у больных с далеко зашедшей сердечной недостаточностью, связанной с насосной несостоятельностью ЛЖ, когда возможности положительного влияния на прогноз уже исчерпаны и на первый план выходит уменьшение симптомов и улучшение качества жизни [20]. При этом существуют свидетельства симптоматической пользы от левосимендана не только в период госпитализации с утяжелением сердечной недостаточности, но и при повторном введении препарата в амбулаторных условиях.

Так, в мае 2015 г. представлены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования LION-HEART по оценке безопасности и эффективности повторного амбулаторного введения левосимендана у 69 больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью, имевших ФВ ниже 35% в сочетании с симптомами, соответствующими III или IV ФК по NYHA в ближайшие 4 нед, эпизод задержки жидкости с потребностью во внутривенном введении лекарственных средств в ближайшем периоде при условии оптимального лечения заболевания в настоящее время. Инфузию левосимендана в дозе 0,2 мгк/кг/мин в течение 6 ч или плацебо осуществляли 6 раз с интервалом 2 нед. Подобный подход приводил к снижению уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, достоверному снижению частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности (23 против 67% в группе плацебо; $P = 0,002$) и замедлению ухудшения качества жизни при достаточной хорошей переносимости и отсутствии неблагоприятного воздействия на смертность (29 против 33% соответственно; $P = 0,9$).

По данным метаанализа, включавшим шесть рандомизированных контролируемых исследований (326 больных), опубликованным в 2014 г., периодическая инфузия левосимендана в амбулаторных условиях больным с далеко зашедшей сердечной недостаточностью может способствовать снижению смертности (относительный риск 0,55; 95% ДИ 0,37—0,84; $P = 0,005$) [21].

Среди возможных механизмов положительного влияния левосимендана на течение выраженной хронической сердечной недостаточности обсуждается уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, факторов апоптоза, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, а также улучшение функции правого желудочка [20].

Все это указывает на перспективность дальнейшего изучения целесообразности использования левосимендана у данной категории больных [22].

Место левосимендана в клинических рекомендациях

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г., в разделе, посвященном инотропным препаратам для лечения острой сердечной недостаточности, отмечается, что существуют фармакологические основания к использованию левосимендана (или ингибиторов фосфодиэстеразы III), если возникает необходимость в противодействии эффектам β -адреноблокаторов [23]. Рекомендуется внутривенная инфузия препарата со скоростью 0,1 мгк/кг/мин, которая может быть уменьшена до 0,05 мгк/кг/мин или увеличена до 0,2 мгк/кг/мин. Началу внутривенной инфузии может предшествовать введение болюса 12 мгк/кг в течение 10 мин; использовать болюс не рекомендуется у больных с артериальной гипертензией (систолическим АД ниже 90 мм рт. ст.).

В сводной таблице рекомендаций по лечению острой сердечной недостаточности внутривенная инфузия левосимендана (или ингибитора фосфодиэстеразы) помещена в раздел, относящийся к артериальной гипотензии, гипоперфузии или шоку. Указано, что применение этих препаратов может рассматриваться для противодействия эффектам β -адреноблокаторов в случаях, когда последние представляются ответственными за наличие артериальной гипотонии. При этом подчеркивается необходимость постоянного мониторинга ЭКГ, поскольку положительные инотропные агенты могут вызывать аритмии и ишемию миокарда, а также тщательного мониторинга АД, поскольку эти препараты являются еще и вазодилаторами (рекомендация класса IIb, степень доказанности C). При этом в разделе «Пробелы в доказательствах» указано, что эффективность и безопасность левосимендана все еще остается неясной.

В текущей версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению хронической сердечной недостаточности 2013 г. левосимендан упомянут только в сводной таблице клинических испытаний при сердечной недостаточности и списке литературы [24]. Каких-либо рекомендаций по его клиническому

применению не дается. Вместе с тем возможность длительного постоянного введения инотропных препаратов предложено рассматривать в качестве компонента паллиативного лечения, направленного на уменьшение симптомов у отдельных больных с тяжелой сократительной дисфункцией миокарда и далеко зашедшей рефрактерной сердечной недостаточностью, не подходящих ни для механической поддержки кровообращения, ни для пересадки сердца, получающих оптимальную терапию с использованием лекарственных средств и соответствующих устройств (рекомендация класса IIb, степень доказанности B).

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии 2014 г. указано, что предварительные данные предполагают способность левосимендана восстанавливать нормальное взаимодействие между правым желудочком и циркулирующей кровью в легочной артерии за счет одновременной вазодилатации в системе легочной артерии и повышения сократимости правого желудочка [25]. В качестве основания приведены результаты экспериментального плацебоконтролируемого исследования, показавшего возможность улучшения сопряжения функции правого желудочка с состоянием кровотока в легочной артерии при введении левосимендана [26].

В текущей версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению острого инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ (2012 г.) возможность применения левосимендана рассматривается при отеке легких у больных с систолическим АД выше 90 мм рт. ст. (рекомендация класса IIb, степень доказанности C) [27].

В текущей версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ (2013 г.) левосимендан не упоминается [28].

В немецко-австрийских рекомендациях по диагностике, мониторингованию и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда указано, что левосимендан может использоваться в добавление к добутамину или норэпинефрину у больных с шоком, рефрактерным к катехоламинам (когда не удается достичь сердечного индекса выше 2,5 л/мин/м²), и в этих условиях он может быть предпочтительнее ингибиторов фосфодиэстеразы III [29]. В качестве основания приведены результаты проспективного рандомизированного сравнительного одноцентрового исследования, выполненного на 32 больных с рефрактерным кардиогенным шоком, продолжавшимся как минимум 2 ч [30]. Введение левосимендана в дозе 12 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 50 мин, а затем 0,2 мкг/кг/мин до конца суток на фоне ревазуляризации, внутриаортальной баллонной контрпульса-

ции и применения других инотропных препаратов обеспечивало более выраженное улучшение показателей гемодинамики и тенденцию к лучшей выживаемости по сравнению с эноксимоном.

Очевидно, причиной столь сдержанного отношения к левосимендану являются несовпадение результатов исследований REVIVE и SURVIVE и небольших клинических испытаний. При этом результаты достаточно крупных клинических исследований имеют решающее значение для суждения об ожидаемых эффектах того или иного вмешательства. Кроме того, левосимендан не одобрен для практического использования в США. Однако подобная позиция может показаться и излишне категоричной. Так, в условиях, когда ни один из доступных на сегодняшний день способов лечения острой сердечной недостаточности не имеет достаточных доказательств положительного влияния на смертность, достижение желаемого симптоматического эффекта при приемлемой переносимости и отсутствии отрицательного влияния на прогноз уже является заметным достижением. Особенно это касается положительных инотропных препаратов, при применении которых, несмотря на улучшение показателей гемодинамики и уменьшение симптомов, отмечена тенденция к увеличению смертности в более отдаленные сроки заболевания [19, 31]. При этом в отличие от других кардиотонических препаратов, совокупность фактов, накопленных с использованием левосимендана, оставляет надежду на его как минимум нейтральное влияние на прогноз. По-видимому, на это можно рассчитывать в случаях, когда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и застоем в легких на фоне существенно нарушенной сократимости ЛЖ, не имеющих гиповолемии и артериальной гипотонии, необходимо добиться достаточно быстрого симптоматического улучшения, которого не удастся достичь при надлежащем использовании вазодилататоров и мочегонных препаратов. Очевидно, особенно полезным левосимендан может оказаться, когда потребность в инотропной поддержке возникает на фоне продолжающегося приема β-адреноблокаторов.

Кроме того, суждение о целесообразности широкого применения левосимендана не исключает его использования с целью воздействовать на симптомы у отдельных больных, когда имеющиеся нарушения могут быть уменьшены или устранены с помощью эффектов, ожидаемых при введении данного лекарственного средства. Так, определенный клинический опыт указывает на возможность применения левосимендана в лечении кардиогенного шока, а также в кардиохирургии.

Для предотвращения побочных эффектов при использовании левосимендана разумно придерживаться следующих правил [32, 33].

- Не использовать левосимендан без одновременного введения других кардиотонических или

вазопрессорных препаратов у больных с систолическим АД ниже 90—100 мм рт. ст.

- Начинать лечение с низких доз (0,1 мкг/кг/мин) с возможным увеличением до 0,2 мкг/кг/мин в зависимости от клинического эффекта. Применение нагрузочных доз (6—12 мкг/кг в течение 10 мин) нежелательно, особенно у больных с систолическим АД ниже 100—110 мм рт. ст. (с возможным исключением для случаев, когда выраженный гемодинамический эффект необходим уже в первые 2 ч от начала лечения).
- При выраженном снижении систолического АД прекратить инфузию левосимендана на 1—2 ч и затем постараться возобновить в наиболее низкой дозе (0,05 мкг/кг/мин).
- Во время инфузии левосимендана тщательно мониторировать АД и ЭКГ (особенно в первые 4—6 ч от начала введения препарата), избегать интенсивного применения диуретиков и вазодилаторов. Наблюдение за больным надо продолжать и в первые несколько суток после прекращения инфузии левосимендана, поскольку его эффекты могут сохраняться из-за наличия длительно циркулирующего активного метаболита.
- До начала введения левосимендана устранить гиповолемию, нормализовать содержание калия и магния в крови (и контролировать концентрацию калия в период введения препарата).
- При рефрактерной сердечной недостаточности стоит рассмотреть сочетание левосимендана с добутамином, а при систолическом АД ниже 90 мм рт. ст. — сочетание низкой дозы левосимендана с вазопрессорами или механическими средствами поддержки кровообращения.

Заключение

Несмотря на длительный период клинического изучения, значение левосимендана — положительного инотропного препарата со свойствами вазодилатора — в лечении острой сердечной недостаточности все еще нуждается в уточнении. Очевидно, это во многом связано с несовпадением результатов достаточно крупных клинических испытаний, включавших очень разнородных больных и не оправдавших слишком оптимистичных ожиданий, возникших на ранних стадиях практического изучения препарата, с одной стороны, и итогов многочисленных, но небольших по размеру исследований, указывающих на клиническую пользу левосимендана или его преимущество перед другими способами медикаментозного лечения, с другой. В целом представляется, что у надлежащим образом отобранных больных при соблюдении ряда правил безопасного использования левосимендан способен достаточно быстро обеспечить как минимум симптоматическое улучшение и, возможно, положительно сказаться на показателях, характеризующих качество жизни.

Сведения об авторе

ФБГУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва

Явелов Игорь Семенович, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии
yavelov@yahoo.com

Литература

1. Haikala H, Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers. *Drugs* 2000; 3:1199–1205.
2. Sorsa T, Pollesello P, Solaro R J. The contractile apparatus as a target for frugs against heart failure: Interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin C. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 87–107.
3. Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:411–436.
4. Papp Z, Csapo K, Pollesello P et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Rev* 2005; 23:87–114.
5. Michaels AD, McKeown B, Kostal M et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005; 111:1504–1509.
6. Parrisis JT, Filippatos G, Farmakis D et al. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:2741–2751.
7. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38:341–349.
8. Явелов И. С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция — представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. *Сердечная недостаточность* 2005; 6(1):33–45.
9. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196–202.
10. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N et al. Clinical trials update from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:501–508.

11. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl. 1):206A–207A.
12. Packer M, Colucci W, Fisher L et al., for the REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1:103–111.
13. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al., for the SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883–1891.
14. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:304–311.
15. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23:1422–1432.
16. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:105–110.
17. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40:634–646.
18. Huang X, Lei S, Zhu M et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed & Biotechnol* 2013; 14:400–415.
19. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Int Care Med* 2011; 37:290–301.
20. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol* 2015; 191:256–264.
21. Silvetti S, Greco T, Di Prima AL et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:505–513.
22. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014; 174:360–367.
23. 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* 2012; 33:1787–1847.
24. 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* 2013; 128:e240–e327.
25. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
26. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35:1948–1954.
27. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569–2619.
28. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *JACC* 2013; 61:e78–e140.
29. Werdan K, Ruß M, Buerke M et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment. A German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:343–351.
30. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36:2257–2266.
31. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Care Med* 2012; 38:359–367.
32. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:80–85.
33. Lunghetti S, Palmerini E, Urselli R et al. Effects of levosimendan without loading dose on systolic and diastolic function in patients with end-stage heart failure. *Cardiol J* 2011; 18:532–537.



Инодилататор с кардиопротективным действием – ПЕРВЫЙ В СВОЕМ КЛАССЕ

Тройной механизм действия¹

СИМДАКС®

- Показан для лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности¹

СИМДАКС®

- Улучшает гемодинамику²⁻⁶ без значимого повышения потребления кислорода⁷⁻⁸
- Уменьшает симптомы острой сердечной недостаточности^{2,3,9,10}
- Уменьшает число послеоперационных осложнений (например, инфаркт миокарда и пр.)¹¹⁻¹²
- Достоверно снижает смертность у кардиохирургических пациентов¹³



Избранная информация по медицинскому применению препарата Симдакс®

Регистрационный номер:
П № 014971/01- 060309.

Форма выпуска:

Симдакс® (левосимендан) 2,5 мг/мл концентрат для приготовления инфузионного раствора. Флакон 5 мл, в упаковке 1 флакон.

Фармакологическая группа:

кардиотоническое средство негликозидной структуры. Код АТХ: C01CX08.

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 к любому неактивному компоненту препарата; механическая обструкция, препятствующая заполощению и/или выбросу крови из желудочков; выраженная преаортальная обструкция, препятствующая заполощению и/или выбросу крови из

желудочков; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность (> 9 баллов по классификации Чайлд-Пьюга); выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт.ст.); выраженная тахикардия (ЧСС > 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 препаратами, удлиняющими интервал QT, ишемическая болезнь сердца.

Побочные эффекты:

наиболее частые (>1/10): головная боль, гипотензия и желудочковая тахикардия.

Хранить при температуре от 2° до 8°С.

Только для применения в стационаре.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению. Для специалистов здравоохранения.



Производитель: «Орион Корпорейшн».
02200 Эспоо, Финляндия.

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

1. Papp et al. Int J Cardiol 2012; 59(2):82-7. 2. Follath et al. Lancet. 2002;360:196-202. 3. Slawsky et al. Circulation. 2000;102:2222-7. 4. Nieminen et al. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1903-12. 5. Kivikko et al. Circulation. 2003;107:81-6. 6. Lilleberg et al. Eur J Heart Fail. 2007; 9:75-82. 7. Lilleberg et al. Eur Heart J. 1998;19:660-8. 8. Ukkonen et al. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:522-31. 9. Mebazaa et al. JAMA. 2007; 297:1883-91. 10. Packer et al. JACC Heart Fail 2013; 1(2):103-11. 11. Eriksson et al. Ann Thorac Surg 2009;87:448-54. 12. Harrison et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2013;27(6):1224-32. 13. Landoni G, et al. Crit. Care Med. 2012; 40:634-40.