

# Место левосимендана в современном лечении сердечной недостаточности

**Ю.Н. Сиренко**

ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Внутривенные препараты с положительным инотропным эффектом занимают важное место в краткосрочном лечении острой сердечной недостаточности (СН), обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Наиболее часто используемые препараты – агонисты  $\beta$ -адренорецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ) III и IV – оказывают положительный инотропный эффект за счет увеличения концентрации цАМФ в кардиомиоцитах. Эти препараты быстро улучшают гемодинамические показатели, однако их использование вызывает ряд нежелательных факторов, в первую очередь увеличение метаболических потребностей и без того страдающего миокарда. Возникающие при увеличении дозы препарата тахикардия и аритмогенный эффект могут приводить к критической ишемии миокарда и внезапной аритмической смерти. Кроме того, снижение чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов при длительной инфузии  $\beta$ -адреномиметиков также ограничивает их использование в терапии тяжелой СН. В крупных клинических исследованиях показано, что применение ИФДЭ ассоциируется с увеличением смертности у больных с СН. Появление с 2000 г. в странах Западной Европы и с 2005 г. в Украине принципиально нового инотропного препарата левосимендана объясняет интерес врачей к возможностям его использования.

Цель этой статьи – ознакомление врачей с мировым опытом применения левосимендана (Симдакса) в лечении больных острой СН.

## Клиническая фармакология левосимендана

Левосимендан относится к негликозидным кардиотоническим (инотропным) средствам и является представителем нового класса препаратов, называемых кальциевыми сенситайзерами (calcium sensitizer). Основным механизмом действия левосимендана считают увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию.

В начале систолы левосимендан избирательно связывается насыщенным кальцием сердечным тропонином С, что приводит к стабилизации

конформации этого белка, запускающей сокращение миофибрилл. В результате связь поперечных миозиновых мостиков в единицу времени продлевается и сила мышечного сокращения увеличивается. Экспериментально доказано, что положительное инотропное действие левосимендана имеет дозозависимый характер у здоровых лиц при нарушении сократительной функции ЛЖ, при коронарной ангиопластике и после аортокоронарного шунтирования. Препарат одинаково активен как в нейтральной, так и в кислой среде, что может быть в основе сохранения эффекта даже при глубокой ишемии миокарда. Влияние левосимендана обратимо – в диастолу при более низких концентрациях кальция он диссоциирует с сердечным тропонином С и в результате не нарушает расслабления миокарда. Действие левосимендана проявляется при имеющихся концентрациях кальция в клетке и принципиально отличается от широко используемых положительных инотропных агентов, приводящих к увеличению содержания цАМФ и кальция внутри клетки за счет стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов (добутамина, допамина) или ИФДЭ. Поэтому многие неблагоприятные явления, вызванные перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, при применении традиционных инотропных препаратов в комплексе с левосименданом не выражены.

Другой не менее важный механизм действия левосимендана состоит в его способности открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки, что сопровождается расширением вен и артерий, включая коронарные, – основой снижения пред- и постнагрузки, уменьшения давления в малом круге кровообращения, а также антиишемического действия. Помимо этого, активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов защищают миокард от реперфузионного постишемического повреждения. Дополнительное вазодилатирующее действие препарата обусловлено блокадой высвобождения эндотелина-1. Таким образом, левосимендан является иновазодилататором.

Кроме того, *in vitro* обнаружена способность левосимендана и его активного метаболита OR-1896

высокоселективно блокировать фосфодиэстеразу III. Поскольку введение левосимендана не приводит к увеличению содержания цАМФ и поступления кальция в клетку, не оказывает влияния на миозиную АТФазу, то потребность кардиомиоцита (и всего миокарда) в кислороде практически не увеличивается.

Левосимендан обладает линейной фармакокинетикой: он характеризуется быстрым распределением и достаточно быстрой элиминацией,  $T_{1/2}$  составляет около часа, клиренс у больных с СН – 2,6–3,8 мл/мин/кг. При продолжающейся внутривенной инфузии устойчивая концентрация достигается в пределах 4 ч, при предварительном использовании нагрузочных доз – 2 ч. Левосимендан практически полностью метаболизируется, лишь незначительное количество неизмененного действующего вещества выводится с мочой и калом, при этом основные метаболиты фармакологически не активны. Метаболизм осуществляется за счет конъюгации с глутатионом и последующего расщепления аминокислоты с циклизацией или ацетилированием.

При нарастании тяжести хронической СН от умеренной до тяжелой фармакокинетика левосимендана существенно не меняется. Это касается как достаточно быстрого внутривенного введения, так и длительной инфузии (до 48 ч). Одновременное использование дигоксина или  $\beta$ -адреноблокаторов заметно не влияет на параметры фармакокинетики левосимендана, примерно 5% его превращается в активный метаболит OR-1896, обладающий сходным с основным препаратом фармакологическим действием. Первоначально в кишечнике при участии бактерий образуется малоактивный метаболит OR-1895, который после реабсорбции ацетилируется с помощью фермента N-ацетилтрансферазы 2 в OR-1896, который у большинства больных появляется через 24 ч после начала непрерывной внутривенной инфузии левосимендана, его концентрация продолжает нарастать после прекращения введения препарата, достигая максимума через 1–4 сут. Степень увеличения концентрации OR-1896 в крови зависит от дозы левосимендана и длительности его введения. Так, после однократного краткосрочного введения препарата выявить активный метаболит в крови не удается. После 24-часовой инфузии левосимендана в дозе 0,02 мкг/кг/мин концентрация OR-1896 составляет около 2,5 нг/мл к окончанию введения и примерно 7,5 нг/мл – через сутки. Внутривенное введение левосимендана в дозах 0,05 мкг/кг/мин и 0,01 мкг/кг/мин в течение 7 сут приводит

к нарастанию содержания OR-1896 в крови примерно до 10–17 нг/мл.

У больных с СН степень связывания с белками крови для OR-1895 – в среднем 39%, для OR-1896 – 42%. Из-за различий в степени связывания с белками при равном содержании в крови концентрация свободного OR-1896 может быть в 12–30 раз выше, чем собственно действующего вещества – левосимендана.

$T_{1/2}$  в плазме крови у обоих циркулирующих метаболитов составляет более 75 ч. Выведение осуществляется в неизменном виде с мочой (преимущественно) и калом (в значительно меньшей степени). Степень выраженности СН заметно не влияет на параметры фармакокинетики OR-1895 и OR-1896 после внутривенной инфузии левосимендана на протяжении 24 ч и 7 сут. По имеющимся данным, ферментные системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме левосимендана и его активного метаболита.

#### **Влияние левосимендана на гемодинамику**

Левосимендан был впервые одобрен для клинического использования в Швеции в сентябре 2000 г. и в настоящее время зарегистрирован в более чем 50 странах мира. Безусловно, одним из главных патофизиологически обоснованных принципов лечения больных с декомпенсацией является улучшение гемодинамических параметров. Левосимендан действует как прямой коронарный вазодилататор, который снижает сопротивление коронарных и периферических артерий и, соответственно, периферическое сопротивление. При инфузии левосимендана снижается давление наполнения ЛЖ, увеличивается коронарный кровоток, уменьшается сопротивление коронарных артерий и потребление кислорода миокардом.

По данным эхокардиографии, улучшается систолическая функция и снижается напряжение стенки ЛЖ. Улучшение систолической функции ЛЖ, увеличение сердечного выброса (СВ), коронарного кровотока и снижение экстракции кислорода миокардом оказывают положительный эффект на системную и коронарную гемодинамику и метаболическое состояние миокарда. В таблице 1 представлены результаты исследования влияния различных доз левосимендана на показатели гемодинамики в сравнении с плацебо и добутамином.

Влияние левосимендана на СВ, ударный объем (УО), давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и частота сердечных сокращений (ЧСС) отчетливо проявляются уже в конце 5-минутного

Таблица 1. Исследование гемодинамических эффектов левосимендана в сравнении с добутамином у больных СН

Группа лечения, доза препарата	Средние изменения после 24 ч инфузии	
	СВ, л/мин	ДЗЛА, мм рт. ст.
Плацебо	0,3*	0,6^
Левосимендан: 3 мкг/кг+ 0,05 мкг/кг/мин	0,6*	3,8^
Левосимендан: 6 мкг/кг + 0,1 мкг/кг/мин	0,4*	4,5^
Левосимендан: 12 мкг/кг + 0,2 мкг/кг/мин	0,7*	5,0^
Левосимендан: 24 мкг/кг + 0,4 мкг/кг/мин	1,3*	5,7^
Левосимендан: 36 мкг/кг + 0,6 мкг/кг/мин	1,6*	7,1^
Добутамин: 6 мкг/кг/мин	0,6	1,3

\*p<0,001, ^ p<0,001.

внутривенного введения, максимальный эффект достигается через 10-30 мин, показатели возвращаются к исходным в ближайшие 2 ч после прекращения краткосрочного введения препарата. При внутривенном введении левосимендана вплоть до 48 ч признаков толерантности к его гемодинамическому действию отмечено не было, положительное влияние на УО и ДЗЛА не ослабевало как минимум 24 ч после прекращения суточной инфузии препарата. При определении СВ и давления в легочной артерии с помощью эхокардиографии влияние левосимендана сохранялось около 7 сут. Столь длительное сохранение эффекта скорее всего связано с формированием активного метаболита.

**Клинические исследования эффективности левосимендана при СН**

Влияние левосимендана на заболеваемость и смертность изучено в ряде больших клинических исследований (с участием более 3300 пациентов), в частности: LIDO, CASINO – у больных с декомпенсированной тяжелой хронической СН; RUSSLAN – с острой левожелудочковой СН после острого инфаркта миокарда.

Многоцентровое исследование LIDO (инфузия левосимендана в сравнении с добутамином – Levosimendan Infusion versus Dobutamine) до последнего времени было одним из самых крупных и известных испытаний левосимендана у больных с острой декомпенсацией хронической СН (рис. 1, 2).

В исследование вошли 203 пациента с хронической СН III и IV функционального

класса (ФК), фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%, которых на основании двойного слепого метода разделили на группы. Одной группе пациентов проводили инфузию левосимендана (насыщающая доза 24 мкг/кг с последующим переходом на 24-часовое введение со скоростью 0,1-0,2 мкг/кг/мин), другой – добутамина (5-10 мкг/кг/мин, 24 ч). Увеличение СВ более чем на 30% и снижение ДЗЛА более чем на 25% наблюдали достоверно чаще в группе левосимендана, чем у пациентов, находившихся на инфузии добутамина – 28 и 15% соответственно (p=0,022). По сравнению с добутамином левосимендан оказывал более значимый гипотензивный и вазодилатирующий эффект, наблюдалась тенденция к более выраженному уменьшению одышки и усталости у больных хронической СН. Анализ, проведенный в ходе данного исследования, показал явное превосходство комбинированного применения

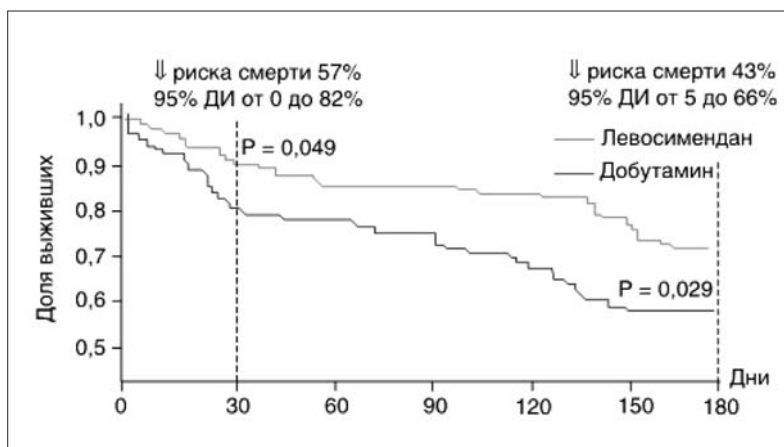


Рис. 1. Исследование LIDO: выживаемость на протяжении 180 суток в группах сравнения

β-адреноблокаторов и левосимендана против аналогичной комбинации с добутамином: в то время, как гемодинамические эффекты левосимендана усиливались у пациентов, находящихся на сопутствующей терапии β-адреноблокаторами, их комбинация с добутамином оказывала прямо противоположное действие.

В 2004 г. стали известны результаты исследования CASINO (кальциевый сенситайзер, инотропный агент или их отсутствие при СН с низким выбросом – Calcium Sensitizer or Inotrope or None on Low Output Heart Failure) – левосимендан против добутамина или плацебо у пациентов с декомпенсированной тяжелой хронической СН. В это исследование планировалось включить 600 госпитализированных пациентов с IV ФК хронической СН и ФВ ЛЖ <35%. Больных рандомизировали на группы: 24-часовая инфузия левосимендана (насыщающая доза 16 мкг/кг в течение 10 мин с последующим переходом на поддерживающее введение со скоростью 0,2 мкг/кг/мин) или добутамина (скорость введения 10 мкг/кг/мин), или плацебо. Основные конечные точки исследования: эффективность и смертность от всех причин соответственно через 1, 6 и 12 мес от начала исследования. Исследование было остановлено досрочно, когда было включено

лишь 299 пациентов, из-за очевидного превосходства левосимендана перед добутамином и плацебо.

В группе левосимендана через 6 мес наблюдения умерли 15,3% пациентов, в группе плацебо за тот же период летальность составила 24,7% против 39,6% в группе добутамина ( $p=0,0001$  для левосимендана против добутамина и  $p=0,04$  для левосимендана против плацебо).

Дополнительным аргументом в пользу левосимендана могут служить результаты крупного исследования RUSSLAN (рандомизированное исследование безопасности и эффективности левосимендана у больных с левожелудочковой недостаточностью вследствие острого инфаркта миокарда – Randomised study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial infarct) ( $n = 504$ ).

В данном исследовании левосимендан по сравнению с плацебо достоверно улучшал комбинированную конечную точку – смертность + ухудшение течения СН через 24 ч от начала инфузии с 8,8% до 4,0% ( $p=0,044$ ). Смертность от всех причин через 14 дней от момента проведения инфузии была ниже в группе левосимендана – 11,7% против 19,6% в группе плацебо ( $p=0,036$ ). Очень важно, что данная тенденция сохранялась, как и в других исследованиях, и через 180 дней наблюдения: смертность больных в группе левосимендана составила 22,6% (91 из 402), в группе плацебо – 31,4% (32 из 102) ( $p=0,053$ ).

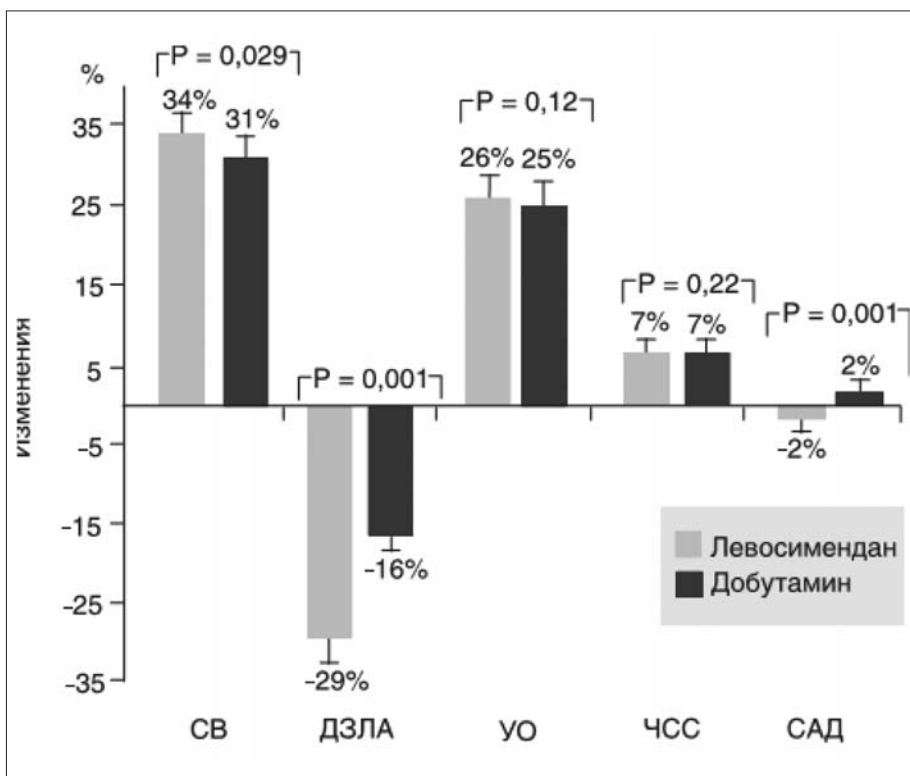


Рис. 2. Исследование LIDO: изменение параметров гемодинамики в группах сравнения через 24 ч после начала введения препарата

#### Результаты исследований SURVIVE и REVIVE

Данные о достаточно длительном положительном влиянии левосимендана на смертность в исследованиях LIDO и RUSSLAN получены ретроспективно, клинические испытания не были специально спланированы для оценки воздействия лечения на частоту этого неблагоприятного исхода. Из-за досрочного прекращения исследования CASINO (комитет по безопасности принял такое решение в связи с явным преимуществом левосимендана) его результат был также недостаточно надежен, для определенного суждения о смертности больных, получавших левосимендан, необходимо

было дальнейшее изучение. Уточнить место левосимендана в лечении острой декомпенсации СН стало целью двух крупных клинических исследований, результаты которых стали известны в 2006 г.: международное рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое исследование SURVIVE (выживаемость больных с острой СН, нуждающихся во внутривенной инотропной поддержке – Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support) в Европе и REVIVE (рандомизированная многоцентровая оценка эффективности внутривенного левосимендана против плацебо в краткосрочном лечении декомпенсированной хронической СН – Randomized multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy versus placebo in the short term treatment of decompensated chronic heart failure) в США.

В исследовании SURVIVE оценивали влияние левосимендана на общую летальность при острой СН. Первичной конечной точкой было сравнение влияния левосимендана и добутамина на смертность от всех причин в течение 180 дней. Препараты применяли по следующей схеме: левосимендан болюсно в дозе 12 мкг/кг, затем в течение 24 ч в виде длительной инфузии 0,1 мкг/кг/мин (в течение 50 мин) и 0,2 мкг/кг/мин (в течение 23 ч). Добутамин также вводили в виде длительной инфузии (не менее 23 ч), скорость введения регулировали по потребностью пациента.

Основные результаты этого исследования (рис. 3) показали: по первоначальной конечной точке – в течение 180 дней после инфузии лекарственного средства – зарегистрировано 173 (26,1%) летальных исхода в группе левосимендана и 185 (27,9%) в группе добутамина (относительный риск (ОР) = 0,91, 95%, доверительный интервал (ДИ) 0,74-1,13). Разница во влиянии терапии на смертность от всех причин не была статистически достоверна (p=0,401). Среди тех, кто умер, среднее время наступления смерти составило 38 и 35 дней в группах левосимендана и добутамина соответственно. Снижение риска в группе левосимендана по сравнению с группой добутамина было больше в периоды, предшествующие острому событию (0,72 на 5-й; 0,84 на 14-й, 0,85 на 30-й, 0,99 на 90-й и 0,91 на 180-й день).

При анализе вторичных конечных точек выявлено следующее: статистических отличий между исследуемыми группами по величине общей и сердечно-сосудистой летальности в течение 31 дня от начала введения лекарственного средства или в общей летальности на протяжении 90 дней не наблюдалось. Статистически достоверно большим по сравнению с исходным было снижение плазменной концентрации В-натрийуретического пептида (В-НУП) и его N-терминального фрагмента через 24, 72 и 120 ч после ведения препарата в группе левосимендана по сравнению с группой добутамина. Средняя продолжительность выживаемости и количество дней вне больницы в течение 180 дней со времени введения лекарственного средства были практически одинаковы. В обеих группах наблюдалось уменьшение степени выраженности одышки по обоим использованным типам оценки в течение 24 ч по сравнению с исходными значениями. Смертность от сердечно-сосудистых причин на 31, 90, 180-й день после начала лечения была (в цифровом выражении) более низкой в группе левосимендана по сравнению с группой добутамина, однако полученные различия не соответствовали статистически достоверным значениям.

Особого внимания заслуживает анализ эффективности препаратов у больных в зависимости от наличия предшествующей хронической СН (рис. 4). Выявлено принципиальное различие, состоявшее в том, что левосимендан по сравнению с добутамином снижал 5- и 31-дневную смертность в подгруппе больных с предшествующей хронической СН, тогда как у больных без предшествующей СН различий не наблюдалось.

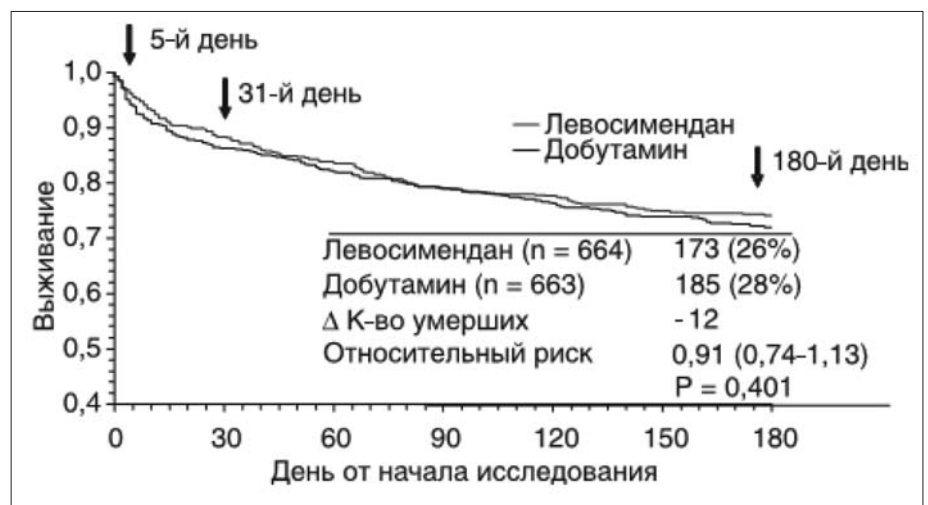


Рис. 3. Исследование SURVIVE: влияние терапии на смертность от всех причин в сравниваемых группах

Таблица 2. Исследование SURVIVE: смертность на 5-й, 14-й и 31-й день у больных с и без предшествующего приема б-блокаторов в зависимости от наличия или отсутствия СН

		Смертность на 5-й день		Смертность на 14-й день		Смертность на 31-й день	
		ББ (+)	ББ (-)	ББ (+)	ББ (-)	ББ (+)	ББ (-)
Предшествующая СН	Да, n (%)	4/304 (1,3)	6/282 (5,7)	12/304 (3,9)	29/282 (10,2)	20/304 (6,6)	39/282 (13,8)
	Нет, n (%)	3/32 (9,3)	3/46 (6,5)	3/32 (9,3)	15/46 (32,6)	4/32 (12,5)	16/46 (34,3)

Примечание: ББ – β-блокаторы.

Результаты исследования по безопасности препарата были таковы: доля пациентов, имевших как минимум один побочный эффект, была сходной в группах лечения: 78% в группе левосимендана и 76% – добутамина.

Наиболее частыми побочными явлениями в группе левосимендана были гипотензия (15%), СН (12%), фибрилляция предсердий (9%), гипокалиемия (9%), желудочковая тахикардия (8%), головная боль (8%), тошнота (7%), желудочковая экстрасистолия (6%), бессонница (6%), тахикардия (5%), боль в груди (5%); в группе добутамина – СН (17%), гипотензия (14%), желудочковая тахикардия (7%),

тошнота (7%), боль в груди (7%), фибрилляция предсердий (6%), гипокалиемия (6%), тахикардия (5%), головная боль (5%).

Доля пациентов, у которых отмечали серьезные неблагоприятные эффекты в течение периода наблюдения, была сходной в обеих группах лечения – 30 и 33% соответственно. Отличная от ранее проведенных клинических исследований частота побочных эффектов левосимендана объясняется введением препарата болюсно с последующим введением в большей постоянной концентрации, чем обычно применяемая в клинической практике.

REVIVE – исследование, предпринятое для оценки влияния терапии левосименданом на клиническое течение и развитие новых сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных острой СН. Эффективность препарата оценивали в пилотном исследовании REVIVE-I с участием 100 больных. Исследование продолжили с использованием того же протокола под названием REVIVE-II с участием еще 600 пациентов. В исследовании участвовали больные с ухудшением симптомов СН, ФВ ЛЖ менее 35% и наличием одышки, несмотря на внутривенное введение диуретиков и вазодилататоров. Исследование проводили в США, все пациенты до госпитализации получали адекватное лечение в связи с СН. Проводили сравнение левосимендана с плацебо, препарат вводили в болюсной дозе 6-12 мкг/кг, затем

### Общая смертность у пациентов с и без предшествующей СН

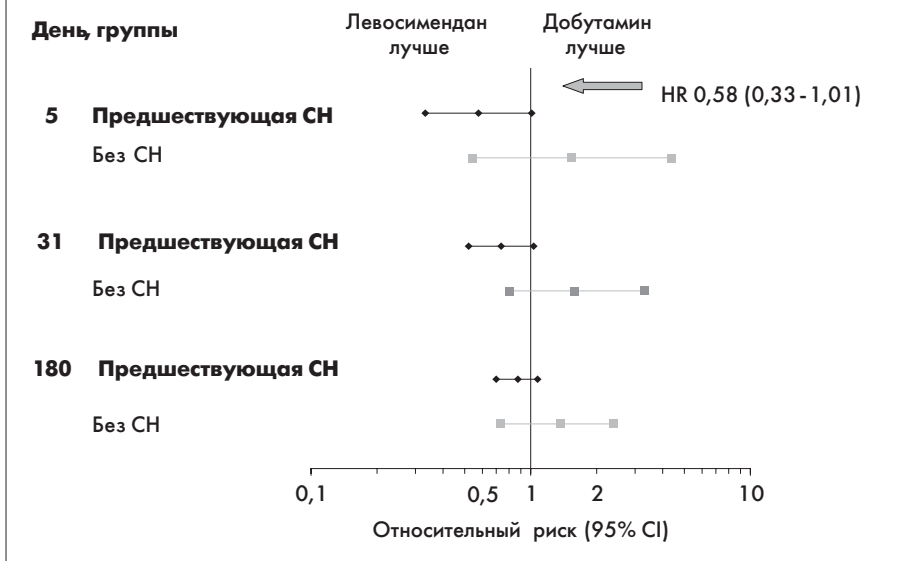


Рис. 4. Исследование SURVIVE: влияние терапии на общую смертность у пациентов с и без предшествующей СН

ки влияния терапии левосименданом на клиническое течение и развитие новых сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных острой СН. Эффективность препарата оценивали в пилотном исследовании REVIVE-I с участием 100 больных. Исследование продолжили с использованием того же протокола под названием REVIVE-II с участием еще 600 пациентов. В исследовании участвовали больные с ухудшением симптомов СН, ФВ ЛЖ менее 35% и наличием одышки, несмотря на внутривенное введение диуретиков и вазодилататоров. Исследование проводили в США, все пациенты до госпитализации получали адекватное лечение в связи с СН. Проводили сравнение левосимендана с плацебо, препарат вводили в болюсной дозе 6-12 мкг/кг, затем

в течение 24 ч – в виде продолжительной инфузии 0,1-0,2 мкг/кг/мин. На 5-й день после начала введения препарата в группе левосимендана по сравнению с плацебо достоверно чаще улучшалось клиническое состояние больных, достоверно реже – ухудшалось (рис. 5). Особо следует отметить снижение необходимости введения других лекарственных средств в группе левосимендана по сравнению с группой плацебо.

Во влиянии на вторичные точки было выявлено, что уровень В-НУП в группе левосимендана снизился значительно больше, чем в группе плацебо, и в конце периода наблюдения его концентрация была в 4 раза ниже: с 1013 до 103 и с 973 до 404 пг/мл соответственно. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 7 и 8,9 дня в соответствующих группах ( $p=0,006$ ). Число пациентов, у которых на протяжении 31 дня от начала лечения наблюдалось ухудшение симптомов СН или смерть, составило 33 и 39% соответственно. Смертность от всех причин в течение 90 дней от начала лечения в группах сравнения достоверно не отличалась.

Таким образом, исследование REVIVE было первым плацебо-контролируемым, которое показало, что активное лечение левосименданом значительно улучшает симптомы СН, несмотря на выраженный позитивный инотропный эффект, не ассоциируется с увеличением смертности больных. Левосимендан может быть использован вместо добутамина у больных

с низким сердечным выбросом и высоким давлением наполнения ЛЖ.

Новые интересные данные были получены при дополнительном анализе базы данных исследования SURVIVE, недавно опубликованном А. Mebazaa с соавт. (2009). При распределении пациентов на подгруппы с и без предшествующей СН, взаимное влияние (взаимодействие) показателей общей смертности в группах было достоверным на 14-й ( $p<0,01$ ) и 31-й ( $p<0,05$ ) день наблюдения, что не давало возможность оценить достоверность различий в эффективности сравниваемых стратегий лечения. На основании этих данных был проведен дополнительный анализ результатов исследования в подгруппах пациентов с предшествующей СН – 1171 больных (586 в группе левосимендана и 585 в группе добутамина). Смертность от всех причин была достоверно ниже в группе левосимендана по сравнению с группой добутамина на 14-й (7,0 против 10,3%; ОР – 0,67, ДИ 0,45-0,99,  $p<0,045$ ) с тенденцией на 5-й и 31-й дни (3,4 против 5,8%, ОР – 0,58, ДИ 0,33-1,01,  $p<0,05$ ; и 10,1 против 13,3%, ОР – 0,73, ДИ 0,52-1,03,  $p<0,07$  соответственно). Когда больных из исследования SURVIVE стратифицировали на основании предшествующего приема или неприма  $\beta$ -блокаторов, взаимное влияние показателя общей смертности в указанных подгруппах было достоверным только на 5-й ( $p<0,03$ ), но не на

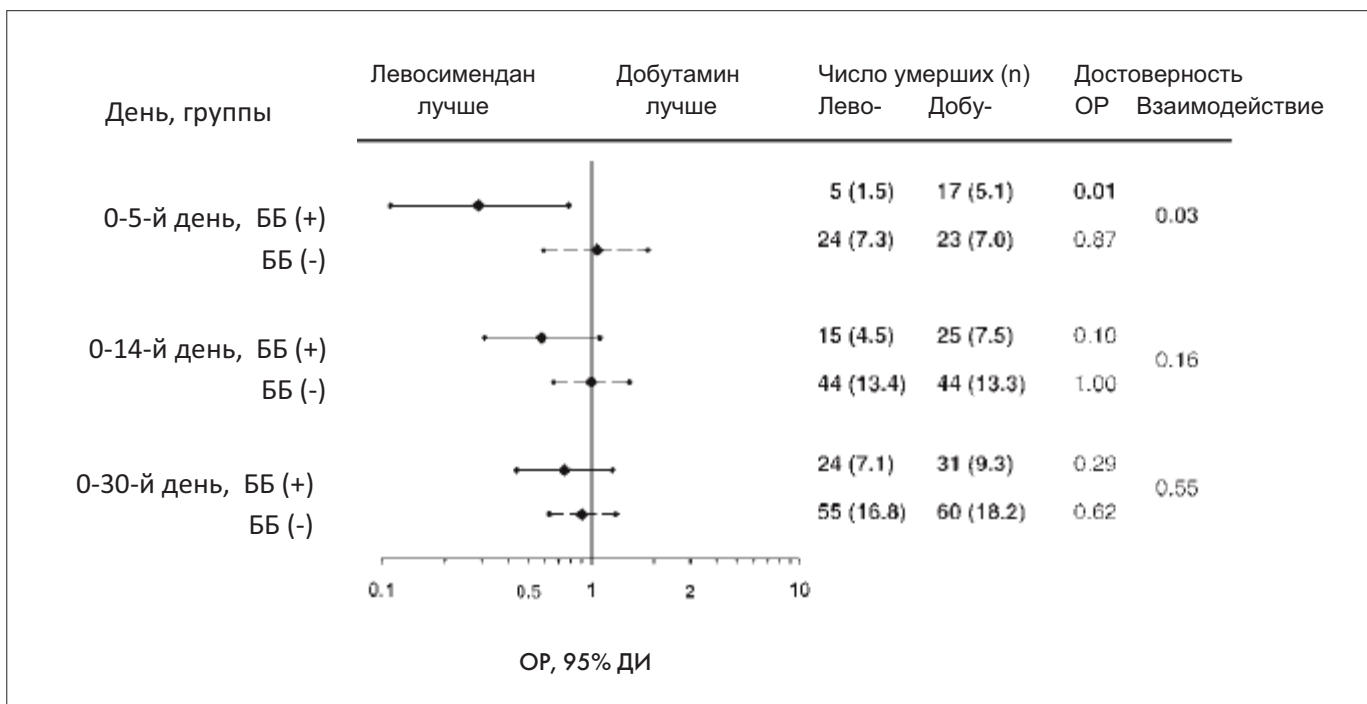


Рис. 5. Исследование SURVIVE: влияние терапии на общую смертность у пациентов с и без предшествующего приема  $\beta$ -блокаторов

14-й ( $p < 0,16$ ) или на 31-й день наблюдения ( $p < 0,55$ ) (рис. 5).

Дополнительный анализ результатов был направлен на изучение различий влияния лечения на показатель общей смертности у 669 пациентов (336 в группе левосимендана и 333 в группе добутамина), которые принимали  $\beta$ -блокаторы до возникновения эпизода острой СН. Общая смертность в течение всего периода наблюдения – на 5-й, 14-й и 31-й дни после инфузии левосимендана была в цифровом выражении ниже в сравнении с группой добутамина: на 5-й, 14-й и 31-й день и показатель ОР между группами лечения соответственно составил 0,29 (ДИ 0,11-0,78,  $p < 0,01$ ), 0,58 (ДИ 0,31-1,10,  $p < 0,1$ ) и 0,75 (ДИ 0,44-1,27,  $p < 0,29$ ). Более того, в группе левосимендана смертность от всех причин у пациентов с предшествующей СН и приемом  $\beta$ -блокаторов была достоверно ниже по сравнению с больными только с предшествующей СН или только с предшествующим приемом  $\beta$ -блокаторов (табл. 2). Как видно из таблицы, показатель общей смертности больных с предыдущей СН и приемом бета-блокаторов был самым низким в каждом временном пункте исследования.

Предшествующее лечение  $\beta$ -блокаторами не влияло на частоту сердечных сокращений, реакцию диастолического артериального давления в ответ на введение препаратов сравнения. Кроме того, у больных, принимавших  $\beta$ -блокаторы, частота

возникновения новых случаев фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий в ответ на инфузию левосимендана была меньше по сравнению с пациентами, не принимавшими  $\beta$ -блокаторы. Таким образом, результаты этого анализа показали дополнительное положительное влияние лечения левосименданом на выживание больных с предшествующей СН, принимавших  $\beta$ -блокаторы до возникновения эпизода обострения. Учитывая неизбежный процесс старения населения во всем мире, увеличение количества больных, выживших после инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний а также имеющих хроническую СН и перенесших эпизод острой СН, число пациентов, длительно принимающих  $\beta$ -блокаторы, в современной популяции возрастает. Следовательно, увеличивается количество пациентов, у которых в случае возникновения эпизодов острой декомпенсированной СН при необходимости могут быть использованы преимущества терапии левосименданом.

Важным аргументом, подводящим итоги сравнительным клиническим исследованиям эффективности левосимендана в сравнении с добутином стали данные метаанализа, включившего результаты LIDO, CASINO, RUSSLAN. Показано, что левосимендан достоверно лучше влиял на выживаемость пациентов по сравнению с добутином ( $p = 0,032$ ) (рис. 6).

### Эффективность левосимендана в реальной клинической практике

Недавно появились данные обсервационных исследований с опытом использования левосимендана в условиях ежедневной практики. В проведенном в Бразилии исследовании приняли участие 182 больных с декомпенсированной СН высокого риска, которым открытым способом назначали вливание левосимендана в дополнение к базисному лечению мочегонными средствами, ингибиторами АПФ/блокаторами ангиотензина рецепторов и  $\beta$ -блокаторами. У 39% из них уже были безуспешно использованы внутривенные инотропные агенты. Из 182 пациентов 139 (76,4%) был отмечен положительный клинический ответ в виде снижения одышки и признаков легочного застоя, и их смогли выписать из стационара. Эффект

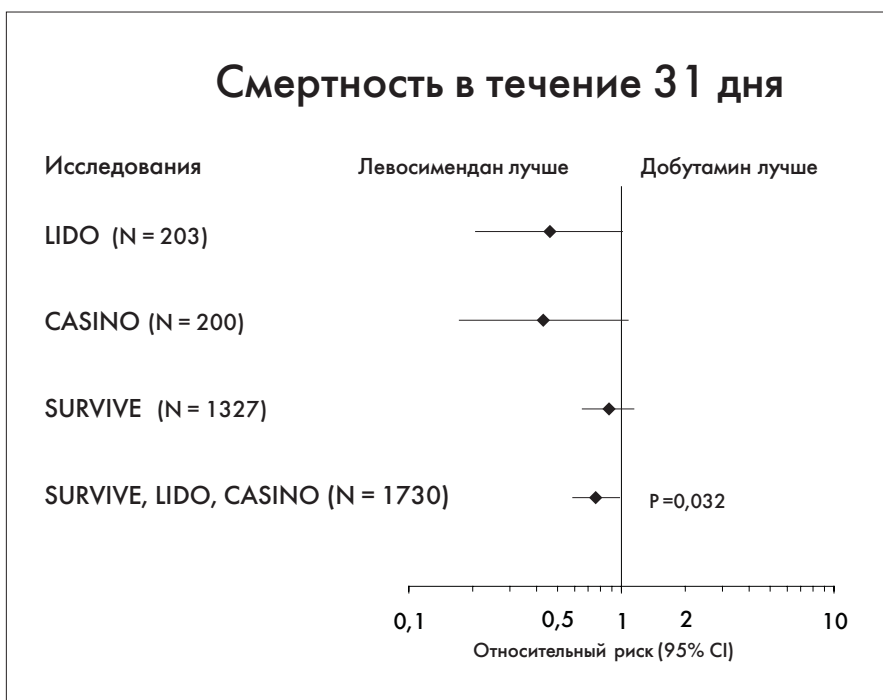


Рис. 6. Метаанализ исследований сравнительной эффективности добутамина и левосимендана



лечения был лучше (83,3%) у пациентов, принимавших  $\beta$ -блокаторы до госпитализации. В целом препарат хорошо переносился, и не было отмечено эпизодов выраженной гипотензии, а также увеличения частоты желудочковых аритмий. Тем не менее, 54 пациента имели некоторые побочные эффекты, которые прошли непосредственно или после снижения дозы. Госпитальная смертность составила 14,8% у пациентов, ответивших на введение левосимендана, в сравнении с 62,8% среди неответивших.

Подобный положительный практический опыт был получен и в другом подобном исследовании, проведенном в Португалии (PORTLAND). В это исследование были включены 129 последовательных больных, которые требовали введения инотропных препаратов, несмотря на оптимальную пероральную терапию СН. Больные поступали в обычные (неакадемические) центры без специального дополнительного оборудования. Была показана эффективность и безопасность левосимендана в таких условиях у 80,6% и 79,7% больных острой СН соответственно в течение 24 ч и 5 сут после начала лечения. Отмечено уменьшение длительности пребывания в стационаре и необходимости в повторных госпитализациях вследствие СН в течение последующих 6 мес. Данные этого исследования показывают, что возможно эффективное и безопасное применение левосимендана без инвазивного мониторинга, что позволяет расширить применение препарата в отделениях с меньшими возможностями для интенсивного мониторинга.

### **Современные представления о роли левосимендана в лечении СН**

Левосимендан принципиально отличается от других инотропных средств, используемых для лечения клинических состояний с низким СВ. Это обусловлено двойным механизмом его действия: увеличением чувствительности к кальцию в миокарде и открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладких мышцах артериол. Клиническим проявлением этих свойств служит значительное улучшение гемодинамических параметров у больных с низким СВ, доказанное в сравнительных исследованиях с плацебо и добутамином.

Левосимендан выпускается в виде концентрированного раствора (2,5 мг/мл), разводится непосредственно перед началом внутривенной инфузии. Дозу препарата и длительность введения определяют индивидуально для каждого пациента, что зависит от конкретных клинических условий, а также ответа больного на инфузию.

Инструкция по применению препарата рекомендует начинать введение с насыщающей дозы 6-12 мкг/кг в течение 10 мин с последующим переходом на поддерживающую инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Реакцию пациента на лечение оценивают через 30-60 мин от начала инфузии. В случае гипотонии или тахикардии скорость введения препарата уменьшают до 0,05 мкг/кг/мин. При хорошей переносимости и необходимости достижения более выраженного гемодинамического эффекта скорость введения левосимендана может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин.

Рекомендованная длительность инфузии для больных с острой декомпенсированной хронической СН составляет 24 ч. Применять левосимендан у пациентов с уровнем систолического артериального давления (САД) ниже 85 мм рт. ст. в настоящее время не рекомендуется из-за наличия дополнительного вазодилатирующего эффекта. В некоторых случаях инфузия левосимендана может приводить к гипокалиемии (в связи с чем уровень калия нужно корректировать до инфузии), возможно, из-за активации симпато-дренальной системы и перехода  $K^+$  из вне- во внутриклеточное содержание.

Передозировка левосимендана может вызвать гипотензию и тахикардию. В клинических исследованиях гипотензия, вызванная левосименданом, успешно корректировалась сосудосуживающими средствами (например, допамином для пациентов с хронической СН и адреналином для пациентов после хирургической операции на сердце). Чрезмерное снижение давления наполнения желудочков сердца может ограничить клинический ответ на левосимендан и корректироваться парентеральным введением жидкости. Высокие дозы левосимендана и инфузии на протяжении более 24 ч увеличивают частоту пульса, иногда они приводят к удлинению интервала QT. Передозировка левосимендана может привести к повышению концентрации активного метаболита в плазме крови, что может иметь более выраженное и продолжительное влияние на частоту пульса и требует удлинения периода наблюдения.

У пациентов с ишемической болезнью сердца применение левосимендана в рекомендуемых дозах не усугубляет ишемию миокарда, напротив, он может ее уменьшить. Левосимендан хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, используемыми при лечении декомпенсированной СН (нитратами, иАПФ, мочегонными препаратами, сердечными гликозидами). Его влиянию не противодействует одновременное назначение  $\beta$ -адреноблокаторов.

Результаты исследований REVIVE и SURVIVE четко очертили контингент больных с острой СН, которым введение левосимендана даст максимальный эффект. К таким пациентам относятся больные с острой декомпенсацией хронической СН (advanced heart failure). Опыт исследований SURVIVE и REVIVE показал, что в ряде случаев для получения оптимального эффекта при максимальной безопасности следует отказаться от болюсного введения препарата (насыщающей дозы), а сразу начинать лечение с длительной инфузии с поддерживающей скоростью.

Кроме того, важным уроком из этих двух исследований стало то, что при высокой начальной скорости вливания левосимендана необходимо избегать гиповолемии, а при ее существовании до лечения — устранять до начала введения. В критических случаях, особенно при уровне САД <100 мм рт. ст., инфузию следует начинать без нагрузочной дозы с минимальной скоростью 0,05 мкг/кг/мин под тщательным наблюдением, чтобы избежать выраженной гипотензии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день установлено положительное влияние левосимендана на показатели гемодинамики, симптомы заболевания (и, возможно, его прогноз) у больных, госпитализированных с острой декомпенсацией тяжелой хронической СН, возникшей в результате насосной дисфункции ЛЖ, а также острой СН в ранние сроки инфаркта миокарда. Препарат используется и в случаях, когда стандартное лечение (внутривенное введение мочегонных и/или вазодилататоров) оказывается недостаточно эффективным. Превышение рекомендуемых доз позволяет достичь более выраженного гемодинамического эффекта, но сопряжено с увеличением частоты возникновения синусовой тахикардии, артериальной гипотонии, ишемии миокарда, желудочковых аритмий.

Таким образом, левосимендан представляет новый и ценный элемент выбора для лечения должным образом отобранных и контролирующихся больных с декомпенсированной СН, нуждающихся в инотропной поддержке, способный предотвратить дальнейшее ухудшение. Лучшее всего доказана эффективность использования левосимендана у больных с острой декомпенсированной СН с высоким давлением наполнения ЛЖ, признаками застоя, снижением СВ и периферической вазоконстрикцией. Положительный эффект лечения особо отмечен в группе пациентов, принимавших до ухудшения β-блокаторы.

Приведенные данные послужили основой для включения левосимендана в Клинические рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности как Европейского общества кардиологов (2005, 2008 гг.), так и Ассоциации кардиологов Украины и позволяют рекомендовать более широкое использование левосимендана (Симдакса) во врачебной практике в Украине.

#### Литература

1. Bocchi A.E., Vilas-Boas F., Moreira M.C. et al. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian Cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol.* — 2008; 90: 182-190.
2. Cleland J.G., 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.
3. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F. et al. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure. A randomized controlled trial. — *JAMA* 2002; 287: 1541-1547
4. Delaney A., Bradford C., McCaffrey J., Bagshaw S.M., Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Sep 23.
5. Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B. et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 997-1003.
6. Follath F. Newer treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan // *Drug Design, Development and Therapy.* — 2009. — 3. — P. 73-78.
7. Garratt C., Sarapohja T., Wesby Van Swaay E. Randomized multicenter evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus placebo in short term treatment of decompensated chronic heart failure. Internal report: Orion Pharma; 2003. Report No.: 3001069.
8. Levosimendan Shows Significant Survival Benefit in Decompensated Heart Failure. [www.cardiology.medscape.com](http://www.cardiology.medscape.com).
9. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomised trial. *JAMA.* — 2007; 297: 1883-1891.
10. Mebazaa A., Nieminen M.S., Filippatos G.S. et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β-blockers in SURVIVE // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2009. — 11. — P. 304-311.
11. Moiseyev V.S., 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.
12. Nainggolan L. CASINO results: Should docs gamble on levosimendan? [www.theHeart.org](http://www.theHeart.org).
13. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2005, November 13-16, Dallas, Texas. Late breaking clinical trials II. *Circulation.* — 2005; 112: 3363.
14. Silva-Cardoso J., Ferreira J., Oliveira-Soares A. et al. on behalf of the PORTLAND investigators Effectiveness and Safety of Levosimendan in Clinical Practice // *Rev. Port. Cardiol.* — 2009. — 28. — P. 143-154. ■