Новые возможности в терапии острой и хронической сердечной недостаточности (результаты исследования «Крылья», Республика Казахстан)

Д.м.н., проф. С.Ф. БЕРКИНБАЕВ, д.м.н., доц. Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА, к.м.н., в.н.с. А.Х. ИСАБЕКОВА, к.м.н., доц. А.Т. МУСАГАЛИЕВА, к.м.н., доц. К.М. КОШУМБАЕВА, к.м.н. Ш.М. ИСМАИЛОВА, М.С. АБДЫЛДАЕВ, к.м.н., доц. Э.Н. ШУМКОВА, А.П. МУХАМЕТОВ, Н.Т. СУХАНОВА, А.Б. ШОРМАКОВ, А.Б. АЛЬМУХАНОВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней Минздрава Республики Казахстан, Алматы

New opportunities in acute and chronic heart failure therapy (the results of the study «Kryl´ya», Republic of Kazakhstan)

S.F. BERKINBAEV, G.A. DZHUNUSBEKOVA, A.H. ISABEKOVA, A.T. MUSAGALIEVA, K.M. KOSHUMBAEVA, SH.M. ISMAILOVA, M.S. ABDYLDAEV, E.N. SHUMKOVA, A.P. MUHAMETOV, N.T. SUHANOVA, A.B. SHORMAKOV, A.B. AL'MUHANOVA

Scientific-Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Health Ministry of Republic of Kazakhstan, Almaty

Цель исследования состояла в оценке эффективности левосимендана (симдакс, «Orion Pharma», Финляндия) у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) и острой сердечной недостаточностью (ОСН) при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST В исследование были включены всего 100 больных, находящихся на стационарном лечении. Основную группу (левосимендан на фоне стандартной терапии) составили 30 пациентов с ОДХСН IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и 30 — с ОСН при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, контрольную (только стандартная терапия) — 20 пациентов с ОДХСН и 20 — с ОСН при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Все исследуемые проживали в различных регионах Казахстана. Установлено, что левосимендан на фоне стандартной терапии при ОДХСН и инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, осложненном ОСН, оказывает более выраженное положительное влияние (по сравнению с контрольной группой) на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца и качество жизни больных. Левосимендан рекомендуется для эффективного лечения больных с ОСН при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и ОДХСН в Казахстане.

Ключевые слова: острая и хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, левосимендан, качество жизни.

The objective was the evaluation of levosimendan efficiency (Simdaks, «Orion Pharma», Finland) in patients with acute decompensation of chronic heart failure (AD CHF) and acute heart failure (AHF) in case of acute myocardial infarction with ST segment elevation. The study included 100 hospitalized patients. The main group (levosimendan with standard therapy) involved 30 patients with (AD CHF) functional class IV by NYHA-classification and 30 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. The control group (only standard therapy) included 20 patients with (AD CHF) and 30 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. All patients lived in different regions of the Kazakhstan. It was concluded that levosimendan with standard therapy in case of AD CHF and acute myocardial infarction with ST segment elevation complicated by AHF has a stronger positive effect for condition of systemic heart and patients' life quality. Levosimendan is recommended for treatment of patients with AHF in case of acute myocardial infarction with ST segment elevation and AD CHF in the Kazakhstan.

Keywords: acute and chronic heart failure, myocardial remodeling, levosimendan, life quality.

Цель казахстанского рандомизированного исследования «Крылья» — оценка эффективности применения левосимендана (симдакс, «Orion Pharma», Финляндия) на фоне стандартной терапии у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) и острой сердечной недостаточностью (ОСН) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Левосимендан относится к кардиотоническим (инотропным) средствам и является представителем нового класса препаратов, называемых сенситизаторами кальция. Действие левосимендана проявляется при имеющихся концентрациях кальция в клетке и принципиально отличается от широко использующихся положительных инотропных средств, приводящих к увеличению содержания цАМФ и кальция внутри клетки за счет стимуляции β-адренорецепторов (добутамин, допамин) или угнетения фосфодиэстеразы (милринон) [1, 2]. В немногочисленных клинических исследованиях [3—6] показана целесообразность применения левосимендана для краткосрочного лечения острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемической и неишемической этиологии, а также ОСН после

© Коллектив авторов, 2014

Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, д. 120

недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Экспериментальные данные и результаты небольших клинических исследований указывают на способность левосимендана улучшить сократимость «оглушенного» миокарда у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Есть сообщения о положительном гемодинамическом эффекте после операций на сердце. Левосимендан сочетается со всеми препаратами, применяемыми при лечении сердечной недостаточности, и в отличие от добутамина его терапевтическая эффективность не уменьшается при одновременном использовании β-адреноблокаторов.

Обоснованием для назначения левосимендана больным с ОДХСН и ОСН явились данные сравнительных исследований LIDO, CASINO, RUSSLAN, SURVIVE, LEAF [2—6]. Лечение левосименданом позволило достичь более быстрого перехода сердечной недостаточности в фазу компенсации сердечной недостаточности, проявившуюся улучшением показателей гемодинамики — минутного объема сердца (МОС), ударного объема (УО), частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (АД), среднего давления в легочной артерии (СДЛА), инотропной функции.

Для внедрения негликозидного инотропного средства — сенситайзера кальция левосимендана в схему лечения больных с тяжелыми формами ХСН в Республике Казахстан и выполнялся проект «Крылья» с привлечением к исследованию врачей практического здравоохранения.

Задачами проекта «Крылья» являлись следующие.

1. Оценка динамики клинического состояния больных с ОСН при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и ОДХСН на фоне применения двух способов лечения (стандартная терапия и сочетание левосимендана со стандартной терапией).

2. Сравнительное изучение влияния указанных схем лечения на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца и качество жизни (КЖ) больных в исследуемых группах.

3. Внедрение левосимендана в клиническую практику реаниматологов и кардиологов в Республике Казахстан.

Материал и методы

Исследование «Крылья» проведено в период с сентября 2012 г. по май 2013 г. при спонсорской поддержке фармацевтической компании «Orion Pharma», Финляндия.

Для выполнения проекта отобраны 100 стационарных больных (средний возраст 56,4±7,8 года) из различных регионов Казахстана, которые были разделены на две группы: основную и контрольную.

Основную группу (левосимендан на фоне стандартной терапии) составили 30 пациентов с ОДХСН IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и 30 — с ОСН при ОИМпST, контрольную (только стандартная терапия) — 20 пациентов с ОДХСН и 20 — с ОСН при ОИМпST.

Для пациентов с ОСН при ОИМпST критериями включения в исследование явились восстановление проходимости окклюзированной или дилатация стенозированной коронарной артерии (инфаркт-связанные), клинически выраженная сердечная недостаточность (возникновение как минимум одного из следующих симптомов в течение 48 ч после ЧКВ: отек легких, признаки значимого застоя в легких при рентгенографии грудной клетки, необходимость в постоянном повышенном давлении в дыхательных путях или в искусственной вентиляции легких); к дополнительным критериям в подгруппе пациентов с кардиогенным шоком относились систолическое АД менее 90 мм рт.ст. после введения адекватного объема жидкости в течение 60 мин или систолическое артериальное давление (САД) в пределах 90—100 мм рт.ст., несмотря на инотропную поддержку инфузией катехоламинов.

Критериями включения в группу пациентов с ОДХСН явились наличие, как минимум, одного из клинических симптомов (удушье, ортопноэ, отеки) и одного объективного признака (хрипы в легких, периферические отеки, асцит, признаки застоя в легких на рентгенограмме), необходимость в проведении внутривенной инотропной терапии (при недостаточном ответе на внутривенное введение диуретиков или вазодилататоров — нитроглицерина и нитропруссида).

Период от поступления до рандомизации пациентов составил 25,1±1,88 ч, средняя продолжительность инфузии левосимендана — 27,9±0,07 ч.

Критериями исключения при ОИМпST, осложненном ОСН, были возраст <20 лет, ЧСС >120 уд/мин, септический шок, острый респираторный дистресс-синдром, клиренс креатинина <30 мл/мин, тяжелая печеночная недостаточность, механическая обструкция выходного тракта левого желудочка, аллергия на исследуемый препарат или один из его компонентов, анемия (концентрация гемоглобина <8 г/дл или <80 г/л), беременность.

Для пациентов с ОДХСН критериями исключения служили тяжелая артериальная гипотензия и тахикардия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и печени, значительная механическая обструкция, влияющая на наполнение желудочков сердца кровью и/или затрудняющая отток крови из них, указание на полиморфную желудочковую тахикардию в анамнезе.

Согласно плану исследования, для пациентов с декомпенсацией ХСН заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая ФИО, пол, возраст, рост, массу тела, стадию ХСН по классификации NYHA, шкалу оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [8], Миннесотский опросник КЖ больных с ХСН [9], данные биохимического анализа крови, показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), результаты теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), назначенные основные, дополнительные и вспомогательные лекарственные препараты для лечения ХСН [11]. Для пациентов с ОСН на фоне ОИМпST после ЧКВ также заполнялась индивидуальная карта, в которой регистрировались следующие показатели: класс тяжести по Killip, параметры гемодинамики (УО, ЧСС, среднее АД, СДЛА), инотропная функция (фракция выброса — ФВ), SpO_2.

На основе уровня креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта—Голта проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9]:

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса, кг} \cdot \text{коэф}^*}{0{,}82 \cdot \text{сывор. креатинин, мкмоль/л}} \quad (1)$$

* — коэффициент для женщин = 0,85, для мужчин = 1.

Таблица 1. **Исходная характеристика больных с ОДХСН**

Показатель	Основная группа (левосимендан + стандартная терапия) (*n*=30)	Контрольная группа (стандартная терапия) (*n*=20)
Мужчины	14 (46,6%)	11 (55%)
Женщины	16 (53,3%)	9 (45%)
Возраст, годы	55,9±8,15	56,6±8,20
Масса тела, кг	83,1±11,11	81,1±12,11
ИМТ, кг/м^2	30,7±2,96	30,3±3,11
ИБС	9 (30%)	9 (45%)
ДКМП	13 (43,3%)	8 (40%)
АГ	2 (6,6%)	1 (5%)
Нарушения ритма	6 (20%)	2 (10%)
САД, мм рт.ст.	91,2±17,12	91,7±17,39
ДАД, мм рт.ст.	52,3±11,9	52,1±9,12
ЧСС, уд/мин	116±19,21	115,5±18,45
ШОКС (баллы)	13,1±3,04	12,9±3,01
Оценка по Миннесотскому опроснику КЖ, баллы	95,1±24,11	94,9±24,66
Тест с 6-минутной ходьбой, м	159,13±49,01	160,5±49,9
pro-BNP, пг/мл	1412,8±22,63	1409,1±22,41
Креатинин крови, мкмоль/л	100,11±21,26	102±22,12
ЛП, см	5,01±1,15	5,0±1,98
КДР, см	7,8±1,0	7,5±1,03
КСР, см	5,59±1,11	5,2±1,18
КСО, мл	111,28±41,18	112,3±42,96
КДО, мл	212,7±80,12	213,1±81,05
СДЛА, мм рт.ст.	168,1±34,7	165,4±33,9
ФВ, %	25,9±13,7	26,4±14,2

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: * — значимое различие между группами. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; АГ — артериальная гипертония; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; КЖ — качество жизни; pro-BNP — мозговой натрийуретический пептид; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КСО — конечный систолический объем; КДО — конечный диастолический объем; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ФВ — фракция выброса.

Для основных групп контрольными точками являлись исходное состояние, через 48 ч после инфузии левосимендана, через 30 дней. Для контрольных групп — состояние исходное и через 30 дней.

Показанием к инфузии левосимендана служили рефрактерность к инотропной терапии допамином в дозе 5—7,5 мкг/кг/мин. Режим дозирования левосимендана 6—8 мкг/кг/ч в течение 24—28 ч. До начала исследования все пациенты подписали информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 («Statsoft», США). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом 3 сигм (s — SD) [12]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Манна—Уитни (в случае закона распределения, отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Пирсона, поправку Йетса применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2×2). При сравнении набора частот в случае общего числа наблюдений менее 50 и числа наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде M±σ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование «Крылья» были включены 100 больных (56 мужчин, 44 женщины), из них 50 пациентов (30 — основная и 20 — контрольная) с ОДХСН IV ФК по классификации NYHA и 50 пациентов (30 — основная и 20 — контрольная) с ОСН, возникшей в течение 48 ч с момента первичного выполнения ЧКВ по поводу ОИМпST. Клиническая характеристика больных ОДХСН и ОСН, включенных в исследование «Крылья», представлена в **табл. 1, 2**.

Исходно пациенты основной и контрольной групп не различались по полу, возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), ФК ХСН, уровню САД и ЧСС, оценкам по ШОКС и Миннесотскому опроснику КЖ, уровням креатинина, СКФ, pro-BNP, данным ЭхоКГ, ТШХ.

Анализ лечения, назначенного обследуемым больным до включения в исследование, показал, что 80 (80%) из 100 принимали ингибиторы ангиотензинпревращаю-

***Таблица 2.* Исходная характеристика больных с ОСН при ОИМпST**

Показатель	Основная группа (левосимендан + стандартная терапия) (n=30)	Контрольная группа (стандартная терапия) (n=20)
Мужчины	18 (60%)	11 (55%)
Женщины	12 (40%)	9 (45%)
Возраст, годы	50,1±7,29	51,2±7,67
Масса тела, кг	76,2±10,02	75,1±11,76
ИМТ, кг/м^2	29,7±3,04	28,1±2,99
ФК по NYHA	3,23±0,71	3,75±0,54
ИБС	14 (46,6%)	9 (45%)
ДКМП	4 (13,3%)	1 (5%)
АГ	10 (33,3%)	8 (40%)
Нарушения ритма	2 (6,6)	2 (10%)
САД, мм рт.ст.	78,1±14,3	79,7±14,90
ДАД, мм рт.ст.	48,2±9,7	49,1±9,9
ЧСС, уд/мин	115±19,64	112,5±18,45
Класс Killip	4,1±14,29	4,3±13,99
pro-BNP, пг/мл	794,6±18,07	787,3±17,84
Креатинин крови, мкмоль/л	98,15±19,46	102 ±22,12
ЛП, см	4,9±1,25	5,0±1,34
КДР, см	6,3±1,2	6,1±1,03
КСР, см	5,11±2,31	4,99±1,18
КСО, мл	100,28±31,19	98,3±41,96
КДО, мл	180,7±74,12	178,7±80,05
СДЛА, мм рт.ст.	152,3±31,1	151,4±31,5
ФВ, %	25,9±13,7	26,4±14,2

щего фермента (АПФ): рамиприл — 22 (27,5%), лизиноприл — 18 (22,5%), фозиноприл — 5 (6,25%), эналаприл — 6 (7,5%), периндоприл — 12 (15%), зофеноприл — 17 (21,25%). Из оставшихся 20 пациентов 10 принимали блокаторы рецепторов ангиотензина II: лозартан — 4, валсартан — 3, кандесартан — 3. Не получали препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, 10 больных. Наряду с ингибиторами АПФ 76 (76%) больных принимали β-блокаторы: бисопролол — 62 (80,5%), карведилол — 7 (9,3%), небивалол — 7 (9,3%); антагонисты рецептора к альдостерону (спиронолактон) получали 57 (57%) пациентов, сердечные гликозиды — 56 (56%), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты — 2 (2%).

Левосимендан обладает линейной фармакокинетикой. Препарат хорошо всасывается, его биодоступность составляет 85% [13]. Он быстро распределяется по организму и быстро элиминируется. Период полувыведения составляет около 60 мин, степень связывания с альбуминами крови — 98%. Левосимендан практически полностью метаболизируется в печени, с мочой и калом выводится лишь незначительное количество неизмененного вещества. Метаболизм в печени происходит за счет конъюгации с глутатионом. В основном метаболиты неактивны. Только 5% левосимендана превращается в активный метаболит OR-1896. Последний образуется лишь через 24 ч постоянной инфузии препарата, его концентрация продолжает нарастать в течение последующих 4 сут. Степень связывания метаболита с белками крови составляет 42%. Период полувыведения может достигать 75—80 ч. OR-1896 выводится в неизмененном виде с мочой и в меньшей степени с калом. ХСН не влияет на фармакокинетические параметры самого левосимендана и его метаболитов [14].

В нашем исследовании в результате 24—28-часовой инфузии левосимендана в дозе 6—8 мкг/кг/ч у пациентов с ОДХСН отмечено улучшение клинического состояния сразу после инфузии, которое сохранялось через 48 ч, и до момента выписки из стационара пациенты отмечали уменьшение общей слабости, чувства «нехватки воздуха», одышки в покое, отеков на нижних конечностях. Наряду с этим уже через 48 ч после инфузии отмечалось улучшение сократительной функции левого желудочка (ФВ увеличилась с 25,9±13,7 до 31,9±14,5, т.е. на 24%), снижение СДЛА на 19% (p<0,05) **(табл. 3)**. К концу наблюдения (через 1 мес) ФВ составила 32,4±14,9%, СДЛА — 135,6±25,7 (исходно — 168,1±34,7). При этом в контрольной группе СДЛА и ФВ практически не изменились.

Опрос в основной группе с ОДХСН показал, что КЖ пациентов, принимавших левосимендан, уже через 48 ч повысилось на 40%, а к концу периода наблюдения его оценка составила 54,2±16,17 балла, что на 43% выше исходных показателей (p<0,05). В группе контроля через 30 дней КЖ повысилось на 22,8%. По результатам ТШХ наблюдалось достоверное повышение толерантности к физической нагрузке: уже через 48 ч после инфузии левосимендана она повысилась на 60%, а к концу периода наблюдения (1 мес) — на 63,5% (p<0,05). Средняя оценка по ШОКС в группе левосимендана через 48 ч достоверно снизилась на 50% от исходной (с 13,1±3,04 до 6,85±1,20 балла), оставшись практически без изменений к концу периода наблюдения (p<0,05) **(табл. 3)**.

Применение левосимендана на фоне стандартной терапии способствовало уменьшению через 1 мес степени тяжести ХСН: из IV ФК в III ФК перешли 64,3%, во II ФК — 35,7% пациентов. В контрольной группе из IV ФК

***Таблица 3*. Динамика лабораторных и гемодинамических показателей у больных с ОДХСН на фоне терапии**

Показатель	Основная группа (левосимендан + стандартная терапия) (*n*=30)			Контрольная группа (стандартная терапия) (*n*=20)	
	исходно	через 48 ч	через 30 дней	исходно	через 30 дней
САД, мм рт.ст.	91,2±17,12	102,2±18,31	105,1±19,94	91,7±17,39	100±18,71
ДАД, мм рт.ст.	52,3±11,9	55,1±12,7	56,3±12,9	52,1±9,12	54,1±9,12
ЧСС, уд/мин	116±19,21	92,2±17,01*	90,4±15,12**	115,5±18,45	96,5±17,9***
Оценка по ШОКС, баллы	13,1±3,04	6,85±1,20*	6,75±1,09**	12,9±3,01	10,3±2,99***
Оценка по Миннесотскому опроснику КЖ, баллы	95,1±24,11	55,1±17,10*	54,2±16,17**	94,9±24,66	73,2±20,72***
Тест с 6-минутной ходьбой, м	159,13±49,01	255,12±52,30*	260,11±55,01**	160,5±49,9	176,7±50,60
pro-BNP, пг/мл	1412,8±22,63	657,7,1±17,13*	648,3±16,27**	1409,1±22,41	976,5±19,47
Креатинин крови, мкмоль/л	100,11±21,26	96,61±20,18	95,11±19,03	102±22,12	96,93±20,97
СКФ, мл/мин	46,19±32,98	48,13±34,01	49,06±35,13	45,5±33,47	46,10±31,76
ЛП, см	5,01±1,15	4,91±1,01	4,82±0,97	4,99±1,18	5,03±1,78
КДР, см	7,8±1,0	7,6±1,2	7,4±1,4	7,5±1,03	7,6±1,34
КСР, см	5,59±1,11	5,47±1,31	5,39±1,36	5,2±1,18	5,3±1,21
КСО, мл	111,28±41,18	109,28±40,76	108,52±39,12	112,3±42,96	113,0±42,98
КДО, мл	212,7±80,12	210,1±79,07	208,3±79,08	213,1±81,05	214,1±81,07
СДЛА, мм рт.ст.	168,1±34,7	136,2±26,1*	135,6±25,7**	165,4±33,9	166,0±34,7**
ФВ, %	25,9±13,7	31,9±14,5*	32,4±14,9**	26,4±14,2	27,8±14,9**

Примечание. Здесь и в табл. 4: различия статистически значимы * — в одной группе через 48 ч от начала терапии по сравнению с исходными показателями; ** — в одной группе через 1 мес от начала терапии по сравнению с исходными показателями; *** — между группами через 1 мес терапии при сопоставимости исходных показателей. СДЛА — среднее давление в легочной артерии.

во II ФК перешли только 2,6%. Уровень САД через 48 ч после инфузии левосимендана повысился на 12,6%, а к концу исследования составил 105,1±19,94 мм рт.ст. (на 15,2% выше исходного), тогда как в группе контроля данный показатель увеличился только на 9%.

Уровни натрийуретических пептидов в плазме крови являются важными биомаркерами при диагностике сердечной недостаточности и оценке эффективности лечения пациентов с ХСН [16]. По данным ряда исследований, на фоне применения левосимендана происходит быстрое и устойчивое уменьшение уровней мозговых натрийуретических пептидов [17].

По нашим данным, уровень pro-BNP через 48 ч после инфузии левосимендана снизился на 53,4%, через 1 мес — на 54% и составил 648,3±16,27 пг/мл (исходно — 1412,8±22,63 пг/мл).

В течение всего периода наблюдения (30 дней) в группе левосимендана при ОДХСН зарегистрирован один летальный случай, тогда как в группе контроля — 4.

По данным литературы, у многих больных с ОИМ после восстановления проходимости инфаркт-связанных артерий может развиваться ОСН. Основной причиной этого является необратимое повреждение миокарда на момент реперфузии, но жизнеспособная ткань с нарушенной функцией вносит свой вклад в развитие сердечной недостаточности на ранних стадиях ИМ с подъемом сегмента ST. Это нарушение функции частично связано с «оглушением» миокарда — обратимым состоянием, сохраняющимся на протяжении от нескольких дней до нескольких недель с момента реперфузии, несмотря на восстановление коронарного кровотока и на отсутствие необратимого повреждения [17]. Образование свободных радикалов кислорода, воспаление и временная перегрузка кальцием, ведущая к снижению чувствительности к нему миофиламентов, считаются важными факторами патогенеза «оглушения» миокарда [17]. Левосимендан, повышающий чувствительность к кальцию, действует как инотропное средство прежде всего за счет повышения чувствительности миофиламентов к кальцию путем связывания с кардиальным тропонином С кальцийзависимым способом [18]. Левосимендан также оказывает вазодилатирующее действие, ведущее к снижению пред- и посленагрузки и к улучшению коронарного кровотока. Кроме того, высказано предположение о прямом кардиопротективном действии левосимендана. Таким образом, левосимендан может оказывать ряд положительных воздействий на миокард, подверженный риску в период «оглушения», после реперфузии окклюзированной коронарной артерии. Способность левосимендана препятствовать «оглушению» продемонстрирована ранее в исследованиях на животных, а также непосредственно после реперфузии в единственном исследовании на пациентах с острым коронарным синдромом без сердечной недостаточности [17]. Дополнительным аргументом в пользу левосимендана могут служить результаты крупного исследования RUSSLAN [19, 20], проведенного у больных с ОСН после ОИМ (*n*=504), в котором по сравнению с плацебо препарат достоверно улучшал комбинированный исход: смерть + утяжеление сердечной недостаточности 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 также ниже в группе левосимендана — 11,7% против 19,6% в группе плацебо (*p*=0,036). Очень важно, что данная тенденция сохранялась и через 180 дней наблюдения: смертность больных в группе левосимендана составила 22,6% (умер 91 из 402), тогда как в группе плацебо — 31,4% (умерли 32 из 102; *p*=0,053).

Согласно структуре исследования «Крылья», пациентам с ОСН, возникшей в течение 48 ч на фоне ОИМпST по-

Таблица 4. **Динамика лабораторных и гемодинамических показателей у больных с ОСН при ОИМпST на фоне терапии**

Показатель	Основная группа (левосимендан + стандартная терапия) (*n*=30)			Контрольная группа (стандартная терапия) (*n*=20)	
	исходно	через 48 ч	через 30 дней	исходно	через 30 дней
САД, мм рт.ст.	78,1±14,3	100,2±18,31*	108,7±19,21#	95,7±17,39	106±18,71
ДАД, мм рт.ст.	48,2±9,7	59,3±13,3*	60,8±14,9#	49,1±9,12,1	59,1±9,12,1
ЧСС, уд/мин	116±19,21	98,2±16,11*	88,2±16,11#	115,5±18,45	92,5±17,4**
SpO_2, %	85,11±15,03	96,1±16,1*	98,1±16,1#	85,47±15,23	90,76±17,23
pro-BNP, пг/мл	794,6±18,07	507,1±14,23	370,1±12,23	787,3±17,84	423,1±13,97
ЛП, см	4,91±1,23	4,88±1,12	4,80±1,12	4,99±1,18	5,03±1,78**
КДР, см	6,4±1,4	6,3±1,1	6,3±1,1	6,5±1,03	6,6±1,34
КСР, см	5,49±0,99	5,47±1,31	5,47±1,31	5,2±1,18	5,3±1,21
КСО, мл	101,43±32,09	99, 30±31,96	99, 30±31,96	112,3±42,96	113,0±42,98
КДО, мл	155,7±54,16	153,7±49,7	150,7±47,7	155,1±81,05	153,1±49,07
СДЛА, мм рт.ст.	158,3±32,7	111,4±301,5#	110,4±301,5*	165,4±33,9	146,7±31,9**
ФВ, %	35,9±14,7	41,4±16,2	43,9±17,2	26,4±14,2	30,8±15,9#
Класс Killip	4,1±14,29	2,6±12,9#	2,6±12,9	4,99±1,18	5,03±1,78**

Примечание. SpO_2 — насыщение гемоглобина крови кислородом.

сле ЧКВ, проведена инфузия левосимендана. На фоне инфузии САД повысилось на 28,3%, составив к концу наблюдения (1 мес) 108,7±19,21 мм рт.ст. Конечный систолический и конечный диастолический размеры и объемы левого желудочка не претерпели достоверных изменений в основной и контрольной группах, тем не менее в группе левосимендана наблюдалась тенденция к положительной динамике параметров функционального состояния сердца **(табл. 4)**.

Следует отметить, что в основной группе (левосимендан) через 48 ч после инфузии отмечалось достоверное увеличение ФВ с 35,9±14,7 до 43,9±17,2%; это на 29,8% выше, чем в контрольной группе (стандартная терапия). Аналогичные изменения зарегистрированы при анализе СДЛА. В основной группе через 48 ч отмечено снижение давления в легочной артерии со 158,3±32,7 до 111,4±301,5 мм рт.ст. (на 30%), которое осталось на этом уровне к концу периода наблюдения (110,4±301,5 мм рт.ст). Степень снижения СДЛА в контрольной группе была значительно меньше, чем в основной (со 165,4±33,9 до 146,7±31,9 мм рт.ст.).

Достоверных изменений концентрации pro-BNP в обеих группах не произошло.

Резюмируя итоги исследования «Крылья», следует отметить, что применение левосимендана на фоне стандартной терапии у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования сердца, улучшает клиническое состояние и качество жизни. В ходе выполнения проекта левосимендан был внедрен в медицинские учреждения практического здравоохранения в различных регионах Республики Казахстан.

Выводы

1. Левосимендан улучшает клиническое состояние и КЖ больных с ОДХСН: после однократной инфузии препарата наблюдаются уменьшение выраженности клинических симптомов, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение ФК ХСН по классификации NYHA.

2. Левосимендан оказывает выраженное положительное влияние на гемодинамику, при ОДХСН оказывает положительное влияние на структурно-функциональное состояние сердца. На фоне применения препарата отмечается достоверное повышение сократительной способности миокарда левого желудочка, снижение давления в легочной артерии.

3. Левосимендан у пациентов с ОДХСН достоверно снижает уровень мозгового натрийуретического пептида, являющегося биомаркером сердечной недостаточности.

4. У больных с ОИМпST (после ЧКВ), осложненном ОСН, левосимендан улучшает сократительную способность миокарда левого желудочка, способствует стабилизации артериального давления.

5. У больных с ОДХСН и ОСН при ОИМпST левосимендан способствует более быстрому достижению клинической компенсации и стабилизации гемодинамики (по сравнению со стандартной терапией).

6. Левосимендан хорошо переносится больными. По результатам нашего исследования не наблюдалось аллергических реакций и возникновения новых случаев нарушений ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Felker G., O'Conner C.* Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. Am Heart J 2001; 142: 3: 393—401.
2. *Follath F., 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 randomized, double-blind study. Lancet 2002; 360: 9328: 196—202.
3. Levosimendan shows significant survival benefit in decompensated heart failure. http://www.medscape.com. 11.03.2004.
4. *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 (RUSSLAN). Eur Heart J 2002; 23: 18: 1422—1432.

5. *Trygve H., Eritsland J., Miiller C. et al.* Assessment of left ventricular function with magnetic resonance imaging vs, echocardiography, contrast echocardiography,and single-photon emission computed tomography in pations with recent ST-elevation myocardial infarction. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 793—800.
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. 52nd WMA General Assembly; 2004. http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf (accessed 7 August 2008).
7. *Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Моисеев В.С.* Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиология 2007; 12: 74—80.
8. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). www.cardiosite.ru.
9. *Rector Th., Cohn J.* Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-mind, placebo-controlled trial of pimobendan. Am Heart J 1992; 124: 4: 1017—1024.
10. Параметры ЭХОКГ в норме. www.cardiosite.ru.
11. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков. Сердечная недостаточность 2000; 2: 3.
12. *Лапич С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев 2001.
13. *Innes C.A., Wagstaff A.*O. Levosimendan. A Review of its Use in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. Drugs 2003; 63: 2651—2671.
14. *Nieminen M., Kersten J.R., Pagel P.S., Warltier D.C.* Levosemendan, a new positivi inotropic drug, decreases myocardial ifarct size via activation of K channels. Anest Analg 2000; 90: 5—11.
15. *Lilleberg* A.*, Laine M., Palkama T. et al.* Duration of the haemodynamic action of 24-h infusion of levosimendan in with congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 75—82.
16. *Boli R., Marban E.* Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning. Physiol Rev 1979; 99: 609—634.
17. *Haikala H., Kaivola G.* Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sentitising drag levosimendan. J Mol Cel Cardiol 1995; 27: 1859 —1865.
18. *Mistry N., Halvorsen S., Hoffman P. et al.* Assessment of left ventricular function with magnetic resonans imaging vs echocardiography, contrast echocardiography,and single-photon emission computed tomography in pations with recent ST-elevation myocardial infarction. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 793—800.
19. *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 (RUSSLAN). Eur Heart J 2002; 23: 18: 1422—1432.
20. *Poder P., Niemenen M.S., Moiseyev V.S.* Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: final results from the RUSSLAN study. Eur J Heart Fail 2002; 1: 1: 95.

Поступила 12.02.14