

Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности, и его потенциальные органопротективные эффекты

Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю.*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Цель настоящего обзора – осветить современные аспекты применения левосимендана как последнего из вошедших в клиническую практику инотропных средств для лечения сердечной недостаточности. В обзоре рассматриваются механизмы действия, основные гемодинамические эффекты, базовые испытания левосимендана, которые легли в основу современных рекомендаций по его применению, а также последние клинические и экспериментальные исследования органопротективных эффектов препарата. Массив накопленных данных свидетельствует о том, что левосимендан обладает вероятным потенциалом в качестве средства для лечения сердечной недостаточности, в том числе, при низкодозовом и амбулаторном применении, а также дополнительными церебропротективными и нефропротективными возможностями, что требует подтверждения в крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях.

Ключевые слова: левосимендан, сердечная недостаточность, органопротективный эффект.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Применение левосимендана при лечении сердечной недостаточности и его потенциальные органопротективные эффекты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(2):218-224. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-12.

The Use of Levosimendan for the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects

Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu.*

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

The review article is aimed at providing a recent update on the use of levosimendan, an inotropic drug in current use for the treatment of heart failure. The review discusses its mechanisms of action, main hemodynamic effects, clinical trials and obtained evidences that have formed the basis of the current guidelines on its use, as well as the latest clinical and experimental trials evaluating its organ-protective effects. Conclusion: levosimendan has a promising potential for treating heart failure, prescribed even in low doses, and may be regarded as a drug with cerebroprotective and possible nephroprotective effects, requiring further large randomized clinical trials.

Key words: levosimendan, heart failure, organoprotective effect.

For citation: Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu. The Use of Levosimendan in the Treatment of Heart Failure and its Potential Organoprotective Effects. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(2):218-224. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-12.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lebenb@mail.ru

Введение

Несмотря на достижения медицины, проблема лечения острой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) по-прежнему остается нерешенной в современной кардиологии [1,2]. Пациенты с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 40%) составляют группу особенно высокого риска летального исхода и требуют пристального внимания [3,4].

Медикаментозная терапия компенсированной сердечной недостаточности с низкой ФВ ЛЖ, направленная на профилактику острой декомпенсации и увеличение продолжительности жизни, основана на применении препаратов, обладающих абсолютно доказанным влиянием на прогноз по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (класс доказательности IA) [2,3]. Однако, если говорить

о медикаментозной терапии острой сердечной недостаточности (ОСН), то имеющаяся доказательная база очень скудна и арсенал терапевтических средств уже давно не пополняется [3,4]. По-прежнему, как и в прошлом веке, терапевтическое лечение ОСН или декомпенсированной ХСН основано на двух основных принципах: инотропной стимуляции сердца и разгрузке сердца [5].

Современные инотропные средства по механизму действия и электрофизиологическим свойствам подразделяют на классы: стимуляторы β -адренорецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы, прямые активаторы аденилатциклазы, модуляторы кальциевых каналов L-типа, сердечные гликозиды, препараты, усиливающие трансмембранный приток натрия, препараты, повышающие чувствительность миофиламентов к кальцию, препараты, удлиняющие реполяризацию. Однако из-за побочных эффектов и неблагоприятного влияния на прогноз многие из них не применяются в клинической практике.

Received/Поступила: 17.02.2020

Accepted/Принята в печать: 19.03.2020

Место левосимендана в ряду инотропных препаратов

Существующие инотропные препараты позволяют значительно увеличить сократимость миокарда, что приводит к стабилизации гемодинамики в остром периоде, но существенно ухудшает последующую выживаемость пациентов [3,5,6]. Таким образом, использование этой группы препаратов существенно ограничено при сердечной недостаточности, особенно, на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ). Единственным инотропным средством, как минимум не показавшим неблагоприятного влияния на прогноз, а возможно, и повышающим выживаемость пациентов, является сенситизатор кальция левосимендан [6,7].

Важным фактором, определяющим кровоснабжение и состояние всех тканей и органов, является инотропная функция миокарда, которая обусловлена взаимодействием сократительных белков и кальция. Увеличив скорость поступления кальция в кардиомиоциты в систолу или повысив чувствительность миофиламентов к кальцию, можно усилить сократительную работу сердца. Левосимендан – это первый в своем классе инотропный препарат с подобным механизмом действия, впервые одобренный для применения в 2000 г. [8].

В литературе изложены инотропный, вазодилатирующий и кардиопротективный эффекты левосимендана [9-11]. Уникальность левосимендана заключается в сочетании инотропных и вазодилатирующих свойств.

Механизмы действия левосимендана

Основным механизмом действия левосимендана является сенситизация сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию. В начале систолы левосимендан избирательно связывается с насыщенным кальцием сердечным тропонином С и стабилизирует его конформацию, что запускает сокращение миофибрилл. Под действием левосимендана продлевается связь поперечных миозиновых мостиков с актином, вследствие чего растет количество связей в единицу времени на единицу объема миофибрилл, в результате сила мышечного сокращения увеличивается [12].

Кроме того, левосимендан способствует открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладкомышечных клетках артерий и вен и тем самым улучшается коронарный и церебральный кровоток за счет вазодилатации, снижается преднагрузка и постнагрузка на миокард, косвенно улучшается диастолическая функция ЛЖ. Возникающее улучшение кровоснабжения миокарда кислородом особенно важно в условиях ишемии [8,10,13].

Доказано, что левосимендан, с учетом дозы и скорости введения, снижает давление заклинивания в легочных капиллярах за счет повышения ФВ ЛЖ, сни-

жения конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка [8]. На фоне введения левосимендана происходит повышение частоты сердечных сокращений, снижение общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления [8,11]. При сравнении препарата с вазопрессорами, в частности добутамином, левосимендан в большей степени увеличивает сердечный выброс [14].

Таким образом, к основным клиническим эффектам левосимендана относятся: улучшение гемодинамики без повышения потребления кислорода, нивелирование симптомов сердечной недостаточности, снижение нейрорегуляторной активации, в частности уровня натрий-уретического пептида [8,11].

Основные завершённые рандомизированные клинические исследования левосимендана

Основные исследования, посвященные нормативной клинической разработке левосимендана, включали около 3500 пациентов с острой декомпенсацией ХСН и представлены в табл. 1. Перед началом инфузии нагрузочная доза левосимендана составила 3-36 мкг/кг [16-19].

В регистре ALARM-HF (Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment, Международное обзорное исследование стандартного лечения острой сердечной недостаточности) изучали эффективность левосимендана при ОЧН в восьми странах [16]. Результаты анализа показали, что у пациентов, получавших инотропные средства внутривенно (25,9%), отмечена более высокая внутрибольничная смертность в сравнении с пациентами, не получавшими инотропных средств (25,9% и 5,2% соответственно, $p < 0,001$). При этом проведенный далее сравнительный анализ результатов введения катехоламинов или левосимендана показал, что применение последнего, напротив, приводило к статистически значимому снижению риска внутрибольничной летальности (отношение рисков [ОР] 0,25; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,07-0,85) [16].

В РКИ RUSSLAN (Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure after an Acute Myocardial Infarct) изучалась безопасность левосимендана при ОЧН вследствие ИМ [17]. В исследование включались пациенты в течение 5 дней после ИМ ($n=504$), которые затем рандомизировались в группы левосимендана или плацебо. В течение 6 мес смертность в группе пациентов, получавших левосимендан, была ниже.

В исследовании LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) с включением 203 пациентов с ХСН ишемической или неишемической этиологии со сниженной ФВ ЛЖ проводилось сравнение левосимендана с до-

Table 1. Basic studies of levosimendan

Таблица 1. Основные исследования по изучению левосимендана

Исследование	Доза* (мкг/кг/мин); время инфузии (часы)	Препарат сравнения	Диагноз/ФК НУНА	Конечная точка	Результат
Исследование эскалации дозы [13]	0,1-0,4 мкг/кг/мин; 24 или 48 ч	Плацебо	ХСН/III-IV	Гемодинамические эффекты	Гемодинамические эффекты левосимендана сохранились во время 48-часовой непрерывной инфузии и не менее 24 ч после прекращения
Nieminen M.S. и соавт. [15]	0,05-0,6 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо/ добутамин	ХСН/III	Гемодинамические эффекты (увеличение УО на 15% и более; снижение ДЗЛК $\geq$ 25%; увеличение СВ $\geq$ 40% (при изменении ЧСС $<$ 20%))	Дозирование левосимендана хорошо переносилось и приводило к благоприятным гемодинамическим эффектам
RUSLAN [18]	0,1-0,4 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ОСН/ОИМ	Безопасность	Левосимендан не вызывал гипотонию или ишемию и снижал риск ОСН и смерти у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, осложняющей ОИМ
LIDO [19]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Добутамин	ХСН/III-IV	Гемодинамические эффекты	Левосимендан улучшал гемодинамические показатели более эффективно, чем добутамин.
SURVIVE [21]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Добутамин	ХСН/IV	Летальность	Левосимендан может быть лучше добутамина для лечения пациентов с ХСН во время госпитализации
REVIVE I [22]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная	Положительная оценка приемлемости комбинированной конечной точки
REVIVE II [23]	0,1-0,2 мкг/кг/мин; 24 ч	Плацебо	ХСН/IV	Клиническая комбинированная	Левосимендан обеспечивал быстрое и стойкое уменьшение симптомов ОСН

Во всех исследованиях нагрузочная доза (3-36 мкг/кг) предшествовала непрерывной инфузии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, УО – ударный объем, ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров, СВ – сердечный выброс, ЧСС – частота сердечных сокращений

бутамином. Были выявлены преимущества левосимендана по влиянию на смертность, сохранявшиеся в течение 6 мес после инфузии [18]. Однако эти данные в обоих исследованиях были получены ретроспективно, и изначально их оценка не планировалась, таким образом, полученные результаты не нашли отражения в клинических рекомендациях.

Первым клиническим исследованием, специально спланированным для оценки влияния левосимендана на смертность через 1, 6 и 12 мес после введения, стало РКИ CASINO (Calcium Sensitizer or Inotrope or None on Low Output Heart Failure), в которое включались пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ $<$ 35% [18]. Это исследование было прекращено досрочно после включения 299 пациентов в связи с явными преимуществами левосимендана по сравнению с плацебо – смертность в течение 6 мес составила 15,3% против 39,6% ($p=0,04$). Однако малое число включенных больных, большое количество выбывших послужили существенными ограничениями проведенного исследования.

В последующем, несмотря на то, что мета-анализ небольших исследований показал, что левосимендан связан с лучшим результатом, чем добутамин, более крупные исследования REVIVE I, II (Randomized Multi-center Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) и SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) не подтвердили полученные ранее результаты [20, 21].

В исследовании SURVIVE при анализе подгрупп пациентов с острой декомпенсацией ХСН, получавших бета-адреноблокаторы и левосимендан, показатели смертности в сравнении с добутином были меньше, что послужило основанием для присвоения рекомендации класса IIb в пользу левосимендана [3, 20].

Особенности левосимендана, лежащие в основе перспектив его дальнейшего применения в кардиологии

Важным аспектом применения левосимендана является длительное сохранение инотропного эффекта

за счет образования активного метаболита, а также экспериментальные данные о его положительном влиянии на сердечное ремоделирование и апоптоз кардиомиоцитов, что получило свое подтверждение в клинике [8,22]. Так, в одном из последних исследований влияния левосимендана на клиническое состояние, структуру камер сердца и функцию сердца у больных с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в период острой декомпенсации ХСН было показано улучшение систолической и диастолической функций ЛЖ, которое сохранялось в течение 6 мес [22]. Подобные механизмы могут лежать в основе потенциального положительного влияния лекарственных средств (ЛС) на выживаемость пациентов с ОСН.

При ИМ особым обоснованием для назначения левосимендана служит его кардиопротективный эффект и влияние на зоны ишемизированного и «оглушенного» миокарда, что связано с открытием АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях кардиомиоцитов [10]. В условиях острой ишемии и повреждения миокарда особенно важно, что применение левосимендана не сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция и повышением потребления кислорода, не приводит к изменениям миокардиальной электрофизиологии и сердечного ритма [8,10,24].

Способность левосимендана положительно влиять на «оглушенный» миокард была доказана в двойном слепом РКИ, которое было проведено у пациентов с острым ИМ [25]. Введение левосимендана через 10 мин после успешного чрезкожного коронарного вмешательства привело к улучшению функции «оглушенного» миокарда, что было подтверждено статистически значимым уменьшением числа зон гипокинеза в стенке ЛЖ по сравнению с плацебо ($p=0,016$) [25]. Кардиопротективный эффект левосимендана в будущем может найти свое применение для обеспечения прекардионирования миокарда. Так, в проспективном слепом экспериментальном лабораторном исследовании сердец самцов крыс Wistar было доказано, что левосимендан обеспечивает прекардионирование миокарда путем активации митохондриальных многоцепочечных Ca^{2+} -чувствительных калиевых каналов и приводит к уменьшению размера ИМ. В контрольной группе животных, которым не вводился левосимендан, размер инфаркта составил $58 \pm 7\%$, а введение препарата уменьшило размер ИМ до $30 \pm 7\%$ ($p < 0,05$) [26].

Крупный мета-анализ влияния левосимендана на жесткие конечные точки показал, что у пациентов с признаками ХСН в анамнезе показатели смертности были ниже в подгруппе с низкодозовым введением препарата ($p=0,046$) [27]. Следовательно, применяемые дозы левосимендана могут существенно влиять на результаты исследований. В связи с этим в последнее

время особое внимание уделяется изучению эффективности низких доз левосимендана и продолжительности лечения. С этой целью в 2019 г. началось многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование LEODOR (Repetitive Levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure, Повторные инфузии левосимендана для пациентов с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью) с тремя группами пациентов, направленное на изучение эффективности и безопасности прерывистой терапии левосименданом [28]. Основные особенности LEODOR включают использование двух схем лечения (6-часовая непрерывная инфузия со скоростью 0,2 мкг/кг/мин каждые 2 нед или в виде 24-часовой непрерывной инфузии со скоростью 0,1 мкг/кг/мин каждые 3 нед) по сравнению с плацебо в течение 12 нед. В исследовании запланирован анализ следующих первичных конечных точек: время до наступления смерти или срочной трансплантации сердца, имплантации желудочкового поддерживающего устройства; время до декомпенсации ХСН, требующей внутривенной вазоактивной терапии; усредненное по времени изменение концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пептида. Результаты исследования пока не представлены.

Таким образом, несмотря на отсутствие убедительного доказанного влияния левосимендана на смертность в крупных РКИ, в настоящее время имеется достаточно оснований для вывода о том, что данное инотропное средство, в отличие от других, как минимум, не ухудшает выживаемость пациентов с острой декомпенсацией ХСН и ОСН, в том числе, и на фоне острого ИМ [6,7,24]. Показанная в исследованиях безопасность применения левосимендана нашла свое отражение в консенсусах как Американского, так и Европейского кардиологических сообществ, рекомендующих его использование при острой и прогрессирующей сердечной недостаточности [2,29].

Применение левосимендана в кардиохирургии

Еще одно место применения левосимендана в кардиологии – кардиальная и некардиальная хирургия, где он успешно применяется в качестве кардиопротективной инотропной терапии с целью оптимизации течения послеоперационного периода и профилактики прогрессирования ХСН при наличии сниженной ФВ ЛЖ [30,31]. Доказано, что при выполнении коронарного шунтирования больным с острым коронарным синдромом введение левосимендана способствует ускорению восстановления сократительной способности миокарда и улучшению показателей кислородного бюджета при снижении необходимой для поддержания кровообращения дозы добутина почти в 3 раза

[32]. Федорова М.В. и соавт. показали, что больным с низкой ФВ ЛЖ, которых готовят к операции коронарного шунтирования, введение левосимендана за 2-3 сут до вмешательства позволяет существенно сократить сроки пребывания в отделении реанимации, снизить риск неврологических осложнений и расчетный риск летальных исходов [32]. В анестезиологии левосимендан успешно применяется для фармакологической кардиопротекции при реперфузии изолированного сердца [33].

Мета-анализ 12 РКИ ($n=1867$) по применению левосимендана в предоперационном периоде кардиологических вмешательств у пациентов с ФВ ЛЖ $<50\%$ подтвердил снижение смертности на фоне введения данного препарата (ОР 0,50; 95% ДИ 0,30-0,81, $p=0,005$) [34].

Возобновлению интереса к левосимендану в последние годы способствовала публикация ряда обширных мета-анализов, которые обосновывают необходимость проведения крупного РКИ [7, 27, 35-37]. Так, в мета-анализе 2016 г., включившем в себя все исследования применения левосимендана при острой декомпенсации ХСН, прогрессирующей сердечной недостаточности, правожелудочковой сердечной недостаточности, кардиогенном шоке, септическом шоке, кардиальных и некардиальных хирургических вмешательствах (всего 6 тыс. пациентов), было показано, что, независимо от клинической ситуации, левосимендан демонстрировал преимущества по влиянию на смертность. В 3 из 25 исследований эти тенденции не достигли статистической значимости, тогда как в 22 из 25 статистически значимые различия по влиянию на смертность были достигнуты [35].

Повторяющееся или прерывистое применение левосимендана при прогрессирующей ХСН

Обновленные результаты мета-анализа 2017 г. свидетельствуют о том, что повторное или прерывистое введение левосимендана при прогрессирующей ХСН связано со статистически значимым снижением смертности при длительном наблюдении: 16% (из 257 пациентов умер 41) в группе левосимендана против 21,5% (из 181 пациента умерло 39) в контрольной группе (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32-0,91; $p=0,02$) [7]. Мета-анализ S. Bhattacharjee с соавт. открывает возможности применения левосимендана при септическом шоке [36], а мета-анализы X. Zhou [34] и K.T. Ng с соавт. [37] обосновывают перспективы его применения в кардиохирургии.

Кроме того, в 2018 г. было проведено исследование RELEVANT-HF по применению ЛС при стабильной тяжелой ХСН в амбулаторной практике. Включено 189 пациентов с ХСН III-IV ФК (NYHA), с ≥ 2 госпитализа-

циями в связи с ХСН или неотложными визитами в предыдущие 6 мес и с систолической дисфункцией миокарда [38]. В этом небольшом многоцентровом РКИ изучалась эффективность и безопасность плановых повторяющихся 24-часовых инфузий левосимендана в индивидуальных дозах (0,05-0,2 мкг/кг/мин) без предшествующего болюса каждые 3-4 нед на амбулаторном этапе. Было показано, что левосимендан хорошо переносится и ассоциируется с последующей более низкой частотой острой декомпенсации ХСН и снижением общей продолжительности пребывания в стационаре в течение 6 мес [38]. Кохрейновский обзор также показал, что повторяющееся или прерывистое введение левосимендана у пациентов с ХСН в амбулаторных условиях было связано со снижением частоты повторных госпитализаций через 3 мес: 16% против 35% без введения препарата (ОР 0,40, 95% ДИ 0,27-0,59, $p<0,001$) [39].

Дополнительные возможности левосимендана, обусловленные его плейотропными гемодинамическими и органопротективными эффектами

В последнее время появляются работы по влиянию левосимендана на функцию других органов. Так, в исследовании М.В. Ледяховой с соавт. изучалось влияние левосимендана на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем 25%) [40]. Было показано, что на фоне 24-часовой инфузии ЛС статистически значимо увеличилась скорость клубочковой фильтрации с 65,4 [45,2; 99,2] мл/мин/1,73м² исходно до 79,0 [66,3; 93,1] мл/мин/1,73м² при выписке ($p=0,011$), а также значительно снизился уровень мочевины и одновременно улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не было выявлено статистически значимого изменения исследуемых параметров. Таким образом, было сделано заключение о положительном действии левосимендана на функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [40]. В исследовании L. Lannemur с соавт. в группе больных ХСН и почечной недостаточностью, получающих левосимендан, было выявлено статистически значимо большее увеличение скорости клубочковой фильтрации, чем в группе больных, которым назначался добутамин. Таким образом, левосимендан может быть предпочтительным инотропным средством для лечения пациентов с кардиоренальным синдромом [41].

Кроме того, в настоящее время активно изучаются не только гемодинамические эффекты левосимендана. Существуют работы, доказывающие возможность нейротропного влияния левосимендана *in vitro*, которые получили свое подтверждение *in vivo* в после-

дующем [42-44]. В одном из исследований, выполненном на крысах Wistar, был продемонстрирован эффект preconditionирования головного мозга, связанный с модуляцией высвобождения оксида азота [44]. Еще в одном исследовании индуцировали ишемию мозга в течение 60 мин путем внутрипросветной окклюзии средней мозговой артерии у 40 самцов крыс, и за пять минут до начала реперфузии в течение 20 мин болюсно вводили левосимендан (24 мкг/кг). Оказалось, что левосимендан ограничивал размер инфаркта и отека головного мозга на 40% и 53% соответственно [45]. Таким образом, левосимендан продемонстрировал значительные нейропротекторные свойства в модели транзиторной ишемии головного мозга у крыс путем уменьшения реперфузионного повреждения.

Предполагается, что нейропротективные возможности левосимендана связаны с его влиянием на экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота и митохондриальные АТФ-зависимые каналы калия, которые приводят к апоптозу или некрозу после церебральной ишемии и реперфузии [45]. Было показано, что левосимендан уменьшает гибель клеток и воспалительные реакции и улучшает функцию клеток спинного мозга у кроликов после транзиторной ишемии [46]. Таким образом, к настоящему времени левосимендан доказал свое нейропротективное действие *in vivo*. Эффекты левосимендана на метаболизм головного мозга во время и после ишемии/гипоксии, а также в условиях хронической церебральной ишемии в настоящее время активно изучаются, однако пока не получено доказательств того, что левосимендан действительно способен защищать нейроны головного мозга человека от повреждения в условиях гипоксии или ишемии [42,43].

В исследовании S. Wanderer и соавт. получены данные, свидетельствующие о дозозависимом антагонистическом действии левосимендана на простагландин F_{2α} (PGF)-индуцированную вазоконстрикцию [47].

Это обстоятельство определяет перспективы применения левосимендана при отсроченном церебральном вазоспазме после субарахноидального кровоизлияния. Проведено несколько таких исследований и получены положительные результаты применения левосимендана после субарахноидального кровоизлияния [48,49]. Кроме того, в эксперименте левосимендан оказывал влияние на эндотелин-1, который играет ключевую роль в развитии церебрального вазоспазма [48].

В настоящее время левосимендан находит свое применение и при лечении легочной гипертензии. Так, опубликованы результаты исследования по применению ингаляционной формы левосимендана у пациентов с легочной гипертензией после замены митрального клапана. Показано, что ингаляционный левосимендан является селективным легочным сосудорасширяющим средством [50].

Заключение

Результаты проведенных в последние годы мета-анализов и новых исследований левосимендана в различных клинических условиях открывают широкие возможности применения этого препарата у пациентов с ОН, острой декомпенсацией ХСН, сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, прогрессирующей ХСН, в том числе, в низких дозах и амбулаторно. Накапливающиеся данные о положительном влиянии левосимендана на долгосрочное повышение сердечного выброса, кровотоков внутренних органов, легочную гипертензию, непосредственный нейропротективный эффект препарата позволяют предположить его возможную значительную клиническую и прогностическую эффективность у пациентов с коморбидными состояниями.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

- Boytsov SA, Shal'nova SA, Deev AD. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2018;118(8):98-103 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98-103]. DOI:10.17116/jnevro201811808198.
- Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):201-230. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.025.
- Mareev VJu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure. Heart Failure Journal. 2017;(1):3-40 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;(1):3-40]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Lam CS, Gamble GD, Ling LH, Sim D. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. Eur Heart J. 2018;39(20):1770-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehy005.
- Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J. 2019;40(44):3626-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehy600.
- Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmaki T, et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients. Int J Cardiol. 2016;215:26-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.064.
- Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. ESC Heart Fail. 2017;4(4):595-604. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.08.188.
- Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. Circulation. 2000;102(18):2222-7. DOI:10.1161/01.cir.102.18.2222.
- Ozdem SS, Yalcin O, Meiselman HJ, et al. The role of potassium channels in relaxant effect of levosimendan in rat small mesenteric arteries. Cardiovasc. Drugs Ther. 2006;20(2):123-7. DOI:10.1007/s10557-006-7294-y.
- Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. J Cardiovasc Pharmacol. 2007;50(3):257-63. DOI:10.1097/JJC.0b013e3180986230.
- Gardner RS, McDonagh TA, Walker LN. Heart failure. London: Oxford University Press; 2014. p.316-327.
- Robertson IM, Baryshnikova OK, Li MX, Sykes BD. Defining the binding site of levosimendan and its analogues in a regulatory cardiac troponin C-troponin I complex. Biochemistry. 2008;47(28):7485-95. DOI:10.1021/bi800438k.

13. Kivikko ML, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic affects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003;107(1):81-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000043245.00859.11.
14. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. 2010;1 (4):404-410. DOI:10.1093/eurjhf/hfq032.
15. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. (2000) Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1903-12. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00961-x.
16. 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. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301. DOI:10.1007/s00134-010-2073-4.
17. Moiseyev VS, Proder 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 (RUSSIAN). *Eur Heart J*. 2002;23(18):1422-32. DOI:10.1053/eurhj.2001.3158.
18. 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(9328):196-202. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09455-2.
19. Nainggolan L. CASINO results: Should docs gamble on levosimendan? [cited 2020 Jan 10]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/784798>.
20. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos G, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):304-11. DOI:10.1093/eurjhf/hfn045.
21. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;1(2):103-111. DOI:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
22. Louhevaara M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. 2007;150(7):851-861. DOI:10.1038/sj.bjp.0707157.
23. Fedorova MV, Petrova EB, Fedorova KV. The effect of levosimendan on patients with a low ejection fraction of the left ventricle during acute decompensation of heart failure. *Medicinskij Al'manah*. 2016;(4):74-9 (In Russ.) [Федорова М. В., Петрова Е. Б., Федорова К. В. Влияние левосимендана на больных с низкой фракцией выброса левого желудочка в период острой декомпенсации сердечной недостаточности. Медицинский Альманах. 2016;(4):74-9]. DOI:10.21145/2499-9954-2016-4-74-79.
24. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solal A, et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int J Cardiol*. 2016;1(2):18-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.05.009.
25. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2177-82. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.052.
26. Bunte S, Behnenburg F, Bongartz A, et al. Preconditioning by Levosimendan is Mediated by Activation of Mitochondrial Ca²⁺-Sensitive Potassium (mBKCa) Channels. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(5):427-34. DOI:10.1007/s10557-018-6819-5.
27. 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(2):634-46. DOI:10.1097/CCM.0b013e318232962a.
28. Pölzl G, Allipour Birgani S, Comin-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):174-81. DOI:10.1002/ehf2.12366.
29. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, Gustafsson F, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2018;32(6):617-24. DOI:10.1007/s10557-018-6838-2.
30. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta R, et al. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: A Meta-Analysis. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1224-32. DOI:10.1053/j.jvca.2013.03.027.
31. Ubasev JuV, Skripkin JuV, Zabelina TS, et al. The positive effect of levosimendan infusion in elderly patients (60-75 years) with a reduced left ventricular ejection fraction (<50%) during the perioperative period in non-cardiac surgery. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2016;(2):29-36 (In Russ.) [Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., и др. Положительное влияние инфузии левосимендана пожилым пациентам (60-75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка (<50%) на течение периоперационного периода в некардиальной хирургии. Вестник Анестезиологии и Реаниматологии. 2016;(2):29-36]. DOI:10.21292/2078-5658-2016-13-2-29-36.
32. Fedorova MV, Kordatov PN, Petrova EB. Preventive use of levosimendan in patients with coronary heart disease with high operational risk. *Medicinskij Al'manah*. 2015;(3):84-8 (In Russ.) [Федорова М.В., Кордатов П.Н., Петрова Е.Б. Превентивное применение левосимендана у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. Медицинский Альманах. 2015;(3):84-8]. DOI:10.24022/1810-0694-2018-19-4-464-474.
33. Pasyuga VV, Lomivorotov VV, Eremin AA. Cardiac protective inotropic therapy - opportunities and prospective of using levosimendan in cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2016;13(2):70-7 (In Russ.) [Пасюга В.В., Ломиворотов В.В., Еременко А.А. Кардиопротективная инотропная терапия - возможности и перспективы применения левосимендана в кардиохирургии. Вестник Анестезиологии и Реаниматологии. 2016;13(2):70-7]. DOI:10.21292/2078-5658-2016-13-2-70-77.
34. Ng KT, Chan XL, Tan W, Wang CY. Levosimendan use in patients with preoperative low ejection fraction undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2019;52:37-47. DOI:10.1016/j.jclinane.2018.08.019.
35. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola V. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016;209:77-83. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.014.
36. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2017;159:76-81. DOI:10.1016/j.thromres.2017.03.011.
37. Zhou X, Hu C, Xu Z, et al. Effect of levosimendan on clinical outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(6):1016-26. DOI:10.1093/icvts/ivy017.
38. Oliva F, Perna E, Marini M, et al. Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol*. 2018;272:255-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.048.
39. Silveti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):595-604. DOI:10.1002/ehf2.12177.
40. Ledjahova MV, Nasonova SN, Zhiron IV, et al. The effect of levosimendan on kidney function in the treatment of acute decompensation of heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;2:176-84 (In Russ.) [Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., и др. Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 2:176-84]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183.
41. Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e008455. DOI:10.1161/JAHA.117.008455.
42. Roehl AB, Zoremba N, Kipp M, Schiefer J. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol*. 2012;12:81. DOI:10.1186/1471-2377-12-81.
43. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2010;10:97. DOI:10.1186/1471-2377-10-97.
44. Hein M, Zoremba N, Bleilevens C, et al. Levosimendan limits reperfusion injury in a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. *BMC Neurol*. 2013;13:106. DOI:10.1186/1471-2377-13-106.
45. Das B, Sarkar C. Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart model. *Vascul Pharmacol*. 2007;47(4):248-56. DOI:10.1016/j.vph.2007.06.008.
46. Katircioglu SF, Seren M, Parlar AI, et al. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg*. 2008;23(1):44-8. DOI:10.1111/j.1540-8191.2007.00486.x.
47. Wanderer S, Mrosek J, Gessler F, et al. Levosimendan Reduces Prostaglandin F_{2a}-dependent Vasoconstriction in Physiological Vessels and After Experimentally Induced Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res*. 2018;5(1):72-80. DOI:10.2174/1567202615666180328121025.
48. Konczalla J, Wanderer S, Mrosek J, Gueser E. Levosimendan, a new therapeutic approach to prevent delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2075-83. DOI:10.1007/s00701-016-2939-5.
49. Onichimowski D, Nosek K, Goraj R. Use of levosimendan in the treatment of cerebral vascular vasospasm: a case study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1777-83. DOI:10.2147/DDDT.S158237.
50. Kundra TS, Nagaraja PS, Bharathi KS, et al. Inhaled levosimendan versus intravenous levosimendan in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(3):328-32. DOI:10.4103/aca.ACA-19-18.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Лебедева Наталия Борисовна [Natalia B. Lebedeva]
ORCID 0000-0003-2769-3807.

Чеснокова Лариса Юрьевна [Larisa Yu. Chesnokova]
ORCID 0000-0002-7471-786X.