

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Радионов Владимир Викторович
заведующий отделением реанимации и
интенсивной терапии №1
КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С.Берзона»,
кандидат медицинских наук

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- возникновение одышки, связанной с развитием легочного застоя вплоть до отека легких
- кардиогенный шок

Причины развития ОСН

- ▣ инфаркт миокарда
- ▣ декомпенсация ХСН

Традиционная терапия ОСН

1. Снижение нагрузки на сердце
(диуретики, вазодилататоры и сердечные гликозиды)
2. Увеличение сократимости миокарда
(положительные инотропные средства)

Снижение нагрузки на сердце

*Недостатки диуретиков, вазодилататоров
и сердечных гликозидов:*

- ▣ влияние лишь на симптомы ОСН
- ▣ отсутствие влияния на смертность
больных

Увеличение сократимости миокарда

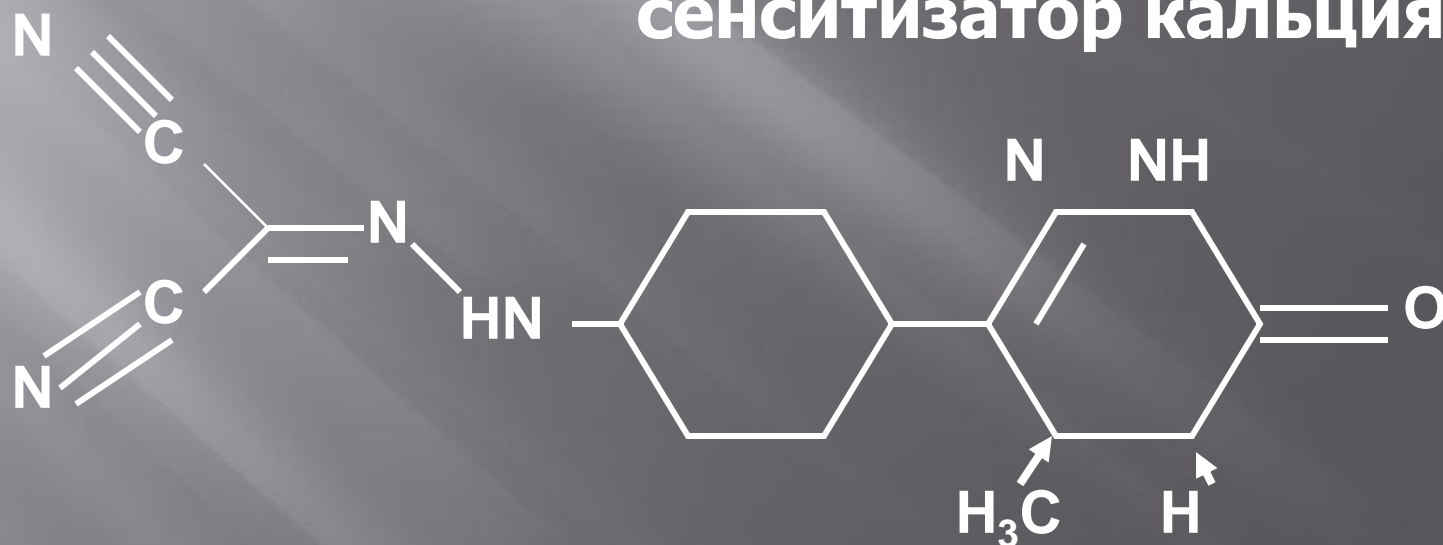
Недостатки положительных инотропных средств:

- ▣ риск развития аритмий
- ▣ развитие толерантности
- ▣ отсутствие влияния на смертность больных
- ▣ увеличение энергозатрат сердца
 - ✓ АТФ
 - ✓ O₂

Симдакс (левосимендан)

представитель нового класса препаратов –

сенситизатор кальция



Двойной механизм действия левосимендана

1. Увеличивает:

- сердечный выброс
- ударный объем

2. Снижает:

- давление в легочно-капиллярной сети
- общее периферическое сопротивление

Simdax[®] program

Major studies in the i.v. levosimendan programme

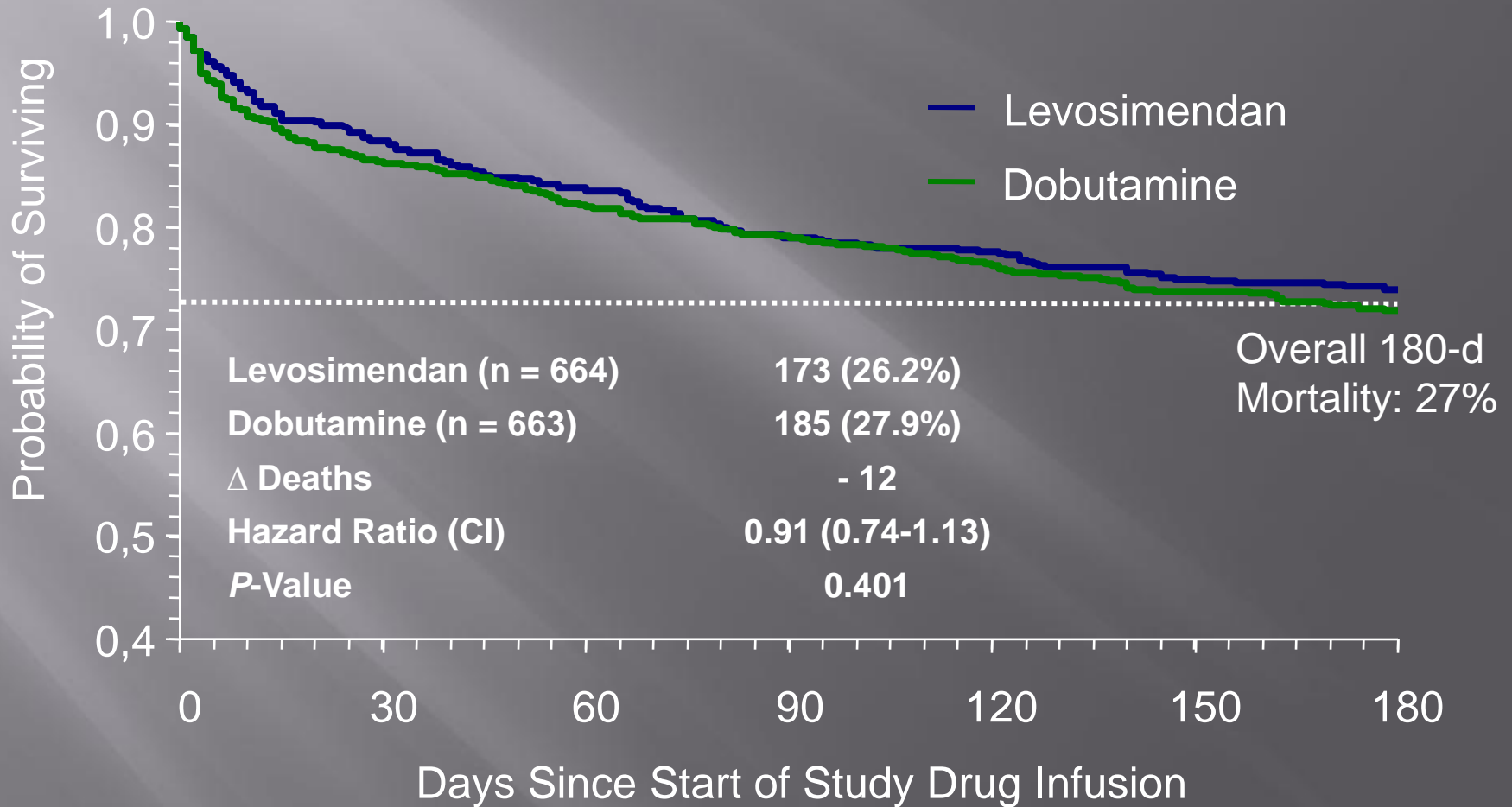
Study	N (total/ LS)	Dose and duration of LS-infusion	Comparator	Diagnosis / NYHA	Primary end-point
Dose range	151/95	0.05-0.6 µg/kg/min, 24 h	placebo/ dobutamine	CHF / III	haemodynamics
Dose escalation & withdrawal	146/98	0.1-0.4 µg/kg/min, 24 or 48 h	placebo	CHF / III-IV	haemodynamics
LIDO	203/103	0.1-0.2 µg/kg/min, 24 h	dobutamine	CHF/(III)-IV	haemodynamics
RUSSLAN	504/402	0.1-0.4 µg/kg/min, 6 h	placebo	Post-AMI / IV	safety
REVIVE I	100/51	0.1-0.2 µg/kg/min, 24 h	placebo	CHF / IV	clinical composite
REVIVE II	600/299	0.1-0.2 µg/kg/min, 24 h	placebo	CHF / IV	clinical composite
SURVIVE	1327/664	0.1-0.2 µg/kg/min, 24 h	dobutamine	CHF / IV	mortality

- Large clinical program with 3400 patients (approx. 2000 on Simdax)

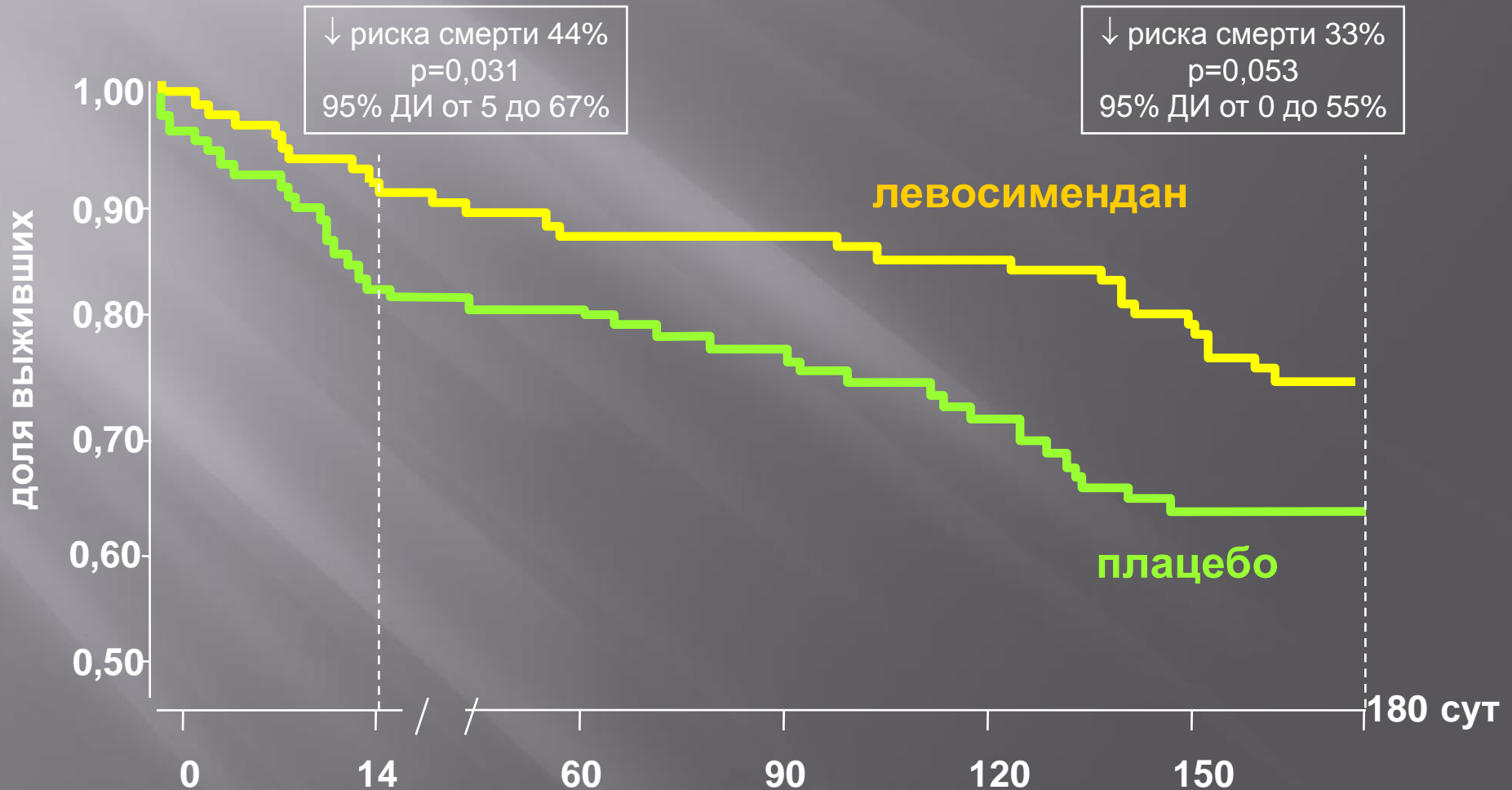
Левосимендан:

- ▣ Симдакс – препарат, снижающий смертность на ранних сроках лечения у больных с ОСН и неэффективностью традиционной терапии (LIDO, RUSSLAN, SURVIVE)
- ▣ На 42% меньше пациентов нуждались в неотложной помощи (REVIVE)
- ▣ Применение Симдакса позволяет сократить срок пребывания в блоке интенсивной кардиологии в среднем на 2 дня (REVIVE)
- ▣ Профилактическое введение Симдакса способствует более быстрому снятию с АИК у пациентов с левожелудочковой недостаточностью при операции АКШ. (LEWE)

SURVIVE 180-Day All-Cause Mortality



Исследование RUSSLAN. Выживаемость



Предпосылки для оптимального эффекта и безопасности

- ▣ Коррекция ОЦК
 - Центральное венозное давление $< 12 \text{ mmHg}$ → ОЦК
- ▣ Прекращение введения или уменьшение дозы диуретиков
- ▣ Уровень K^+ крови $\leq 4,5 - 5,5 \geq$ ммоль/л
- ▣ Ведение пациентов β -блокаторами (карведилол)
- ▣ Правильные дозировки: болюс 12-24 мкг/кг за 10 мин, инфузия 6-24 часа 0,05-0,2 мкг/кг/мин

Левосимендан:

Сенситизация к кальцию
и открытие $K_{\text{Атф}}$ каналов



Контракtilьность
Потребность в O_2



Преднагрузка



Постнагрузка
Коронарный
кровоток



Левосимендан обеспечивает вазодилатацию и повышение контрактильности

Левосимендан: уникальный двойной механизм действия

- ▣ Открывает АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудов, т.о. обеспечивая вазодилатацию сосудов системного и коронарного кровотока.
- ▣ Увеличивает чувствительность сократительных белков к кальцию благодаря связыванию с кардиальным тропонином С; не влияет на расслабление желудочков сердца

Фармакинетика

- ▣ Период полувыведения левосимендана приблизительно 1 час
- ▣ Период полувыведения активного метаболита приблизительно 75-80 ч; гемодинамический эффект схож с эффектом левосимендана и продолжается до 7-9 дней после завершения 24-инфузии препарата

Пациент с идеальными показаниями для симдакса

- ▣ Декомпенсация СН
 - Застойные явления в легких (клинически, рентгенологически)
 - Малый сердечный выброс (клинически, олигурия)
 - СН ишемического происхождения
 - Сделанная коррекция, если возможно (ЧТКА, стентирование...)
 - Параллельная терапия β -блокаторами

Способ применения и дозы:

- ▣ инфузионный раствор готовить непосредственно перед введением
- ▣ требуемая концентрация: 0,025 или 0,05 мг/мл
- ▣ дозы и длительность терапии устанавливать индивидуально
- ▣ приготовленный раствор хранить не более 24 часов при $t=25^{\circ}\text{C}$

Уроки, полученные после REVIVE и SURVIVE

Оптимальный профиль пациента	Рекомендации по дозированию
<i>Хроническая</i> систолическая сердечная недостаточность	Нагрузочная доза (6–12 мкг/кг в течение 10 мин) только если необходим немедленный эффект и САД > 100 мм рт ст
Прием бета-блокаторов пациентом	Скорость инфузии 0.05–0.2 мкг/кг/мин с индивидуальным подходом к пациенту
Предварительная коррекция гиповолемии и гипотонии	Длительность инфузии 24 ч
	Избегать гиповолемии в процессе лечения (восполнение жидкости при необходимости, в/в диуретики с осторожностью)

Дизайн исследования

Больные ИМ, пролеченные ЛС и
включенные в исследование (n=38)

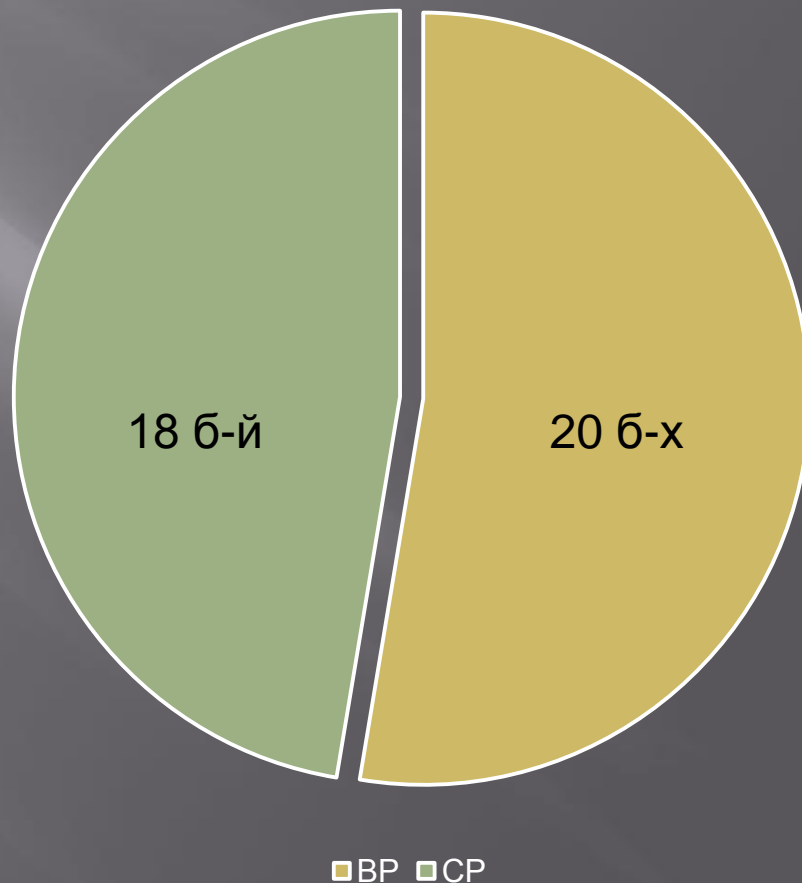
Схема введения левосимендана:

Болюс 12-24 мкг/кг 10
мин

Инфузия 0,1-0,2 мкг/кг/мин
8-24 час

Исследуемые точки:

- 1) Динамика ЧСС;
- 2) Изменение СрАД;
- 3) Повышение ФВ не менее 15% от исходного уровня;
- 4) Снижение ДЗЛК на 25% от исходного значение, но не менее 4 мм рт ст;



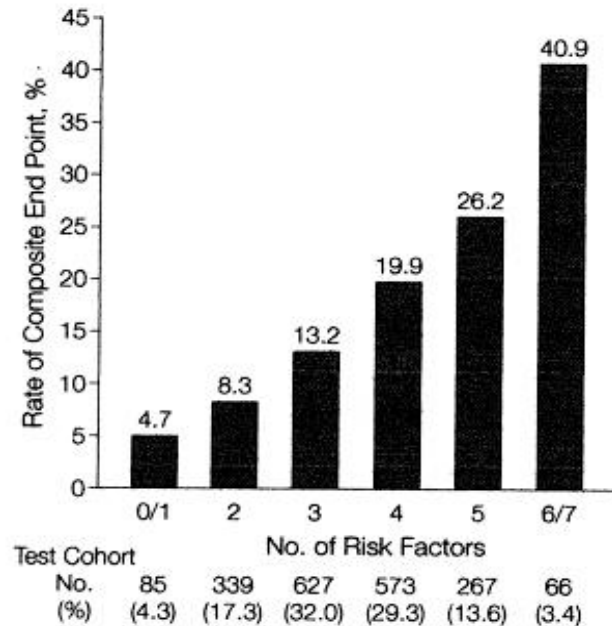
TIMI Risk Score

Предикторы TIMI:

1. **возраст ≥ 65**
2. **≥ 3 факторов риска ИБС**
3. **Известный стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$**
4. **девиация ST ЭКГ при поступлении**
5. **≥ 2 приступов стенокардии за последние 24 часа**
6. **использование АСК в последние 7 дней**
7. **\uparrow маркеров повреждения**

Antman et al. *JAMA*. 2000;284:835-42.
derived from the UFH arm of TIMI 11B trial

Figure 1. TIMI Risk Score



Rates of all-cause mortality, myocardial infarction, and severe recurrent ischemia prompting urgent revascularization through 14 days after randomization were calculated for various patient subgroups based on the number of risk factors present in the test cohort (the unfractionated heparin group in the Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] 11B trial; n=1957) (see Table 1). Event rates increased significantly as the TIMI risk score increased ($P < .001$ by χ^2 for trend).

Характеристика больных острым инфарктом миокарда, пролеченных левосименданом, стратифицированных в группы риска (TIMI Risk Score)

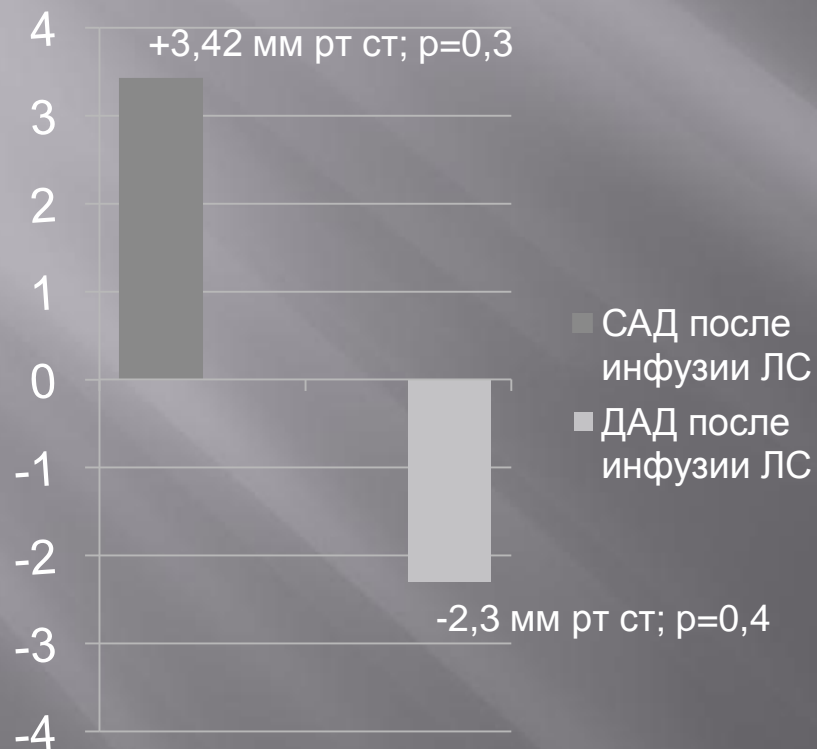
Характеристики	Группа среднего риска (n=18)	Группа высокого риска (n=20)
Возраст	61,3±12,2	66,7±8,6
Мужчин	17 (83%)	14 (55%)
Передний ИМ	12 (67%)	14 (70%)
Повторный ИМ	2 (11%)	9 (45%)
ЗСН	13 (72%)	9 (45%)
ЗСН+ОЛ	1 (6%)	5 (25%)
ШОК+СМВ	-	5 (25%)
ДЗЛК ≥ 18 мм рт ст	6 (33%)	15 (75%)
ТЛТ альтеплазе	8 (44%)	5 (25%)
Нарушения ритма	3 (17%)	6 (30%)
AV III ст	-	4 (20%)
ЧТКА или АКШ	-	4 (20%)

Фоновая патология и сопутствующие состояния в исследуемых группах

Фоновая патология и сопутствующие состояния	Группа среднего риска (n=18)	Группа высокого риска (n=20)
Гипертония	13 (72%)	13 (65%)
Гипертония + СД	1 (6%)	3 (15%)
ДЭП	2 (11%)	2 (10%)
ХПН	-	2 (10%)
Психоз	-	3 (15%)
Введение дофамина	-	5 (25%)
В/венные нитраты	11 (61%)	13 (65%)
В/венный фуросемид	4 (22%)	10 (50%)

Влияние ЛС на гемодинамические параметры у больных ИМ

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНАС НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: НЕЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ САД И СНИЖЕНИЕ ДАД.

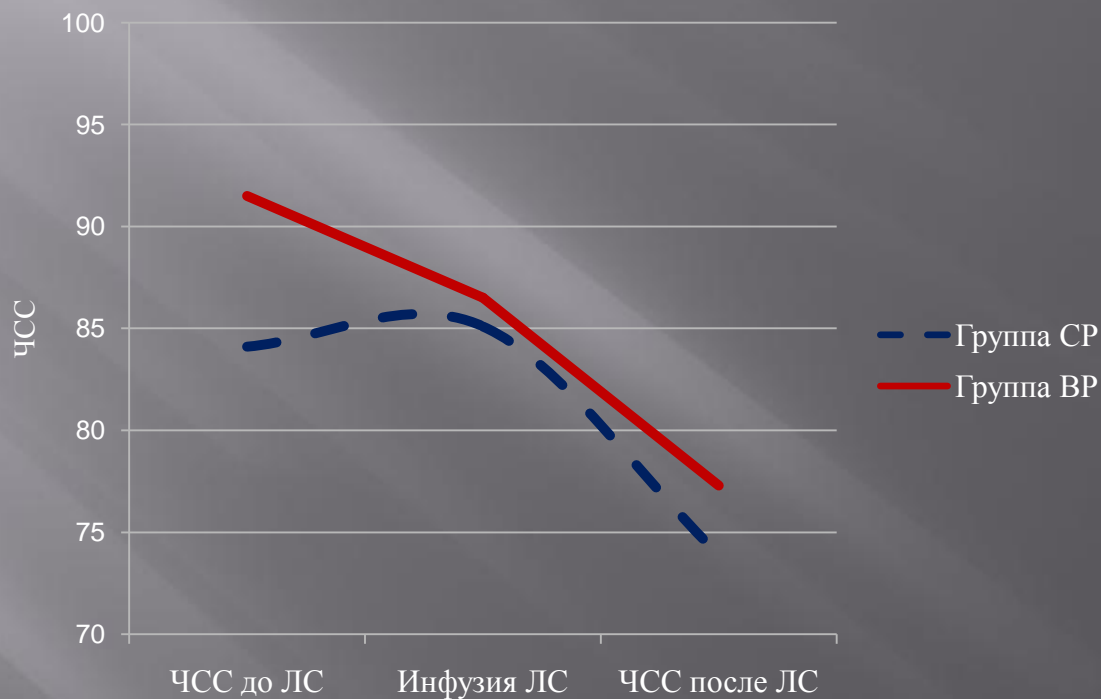


СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНОЕ СНИЖЕНИЕ ЧСС ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФУЗИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА



Влияние ЛС на ЧСС у больных ИМ

График 1. ЧСС у больных ИМ среднего и высокого рисков по ТИМІ до проведения инфузии ЛС и после.

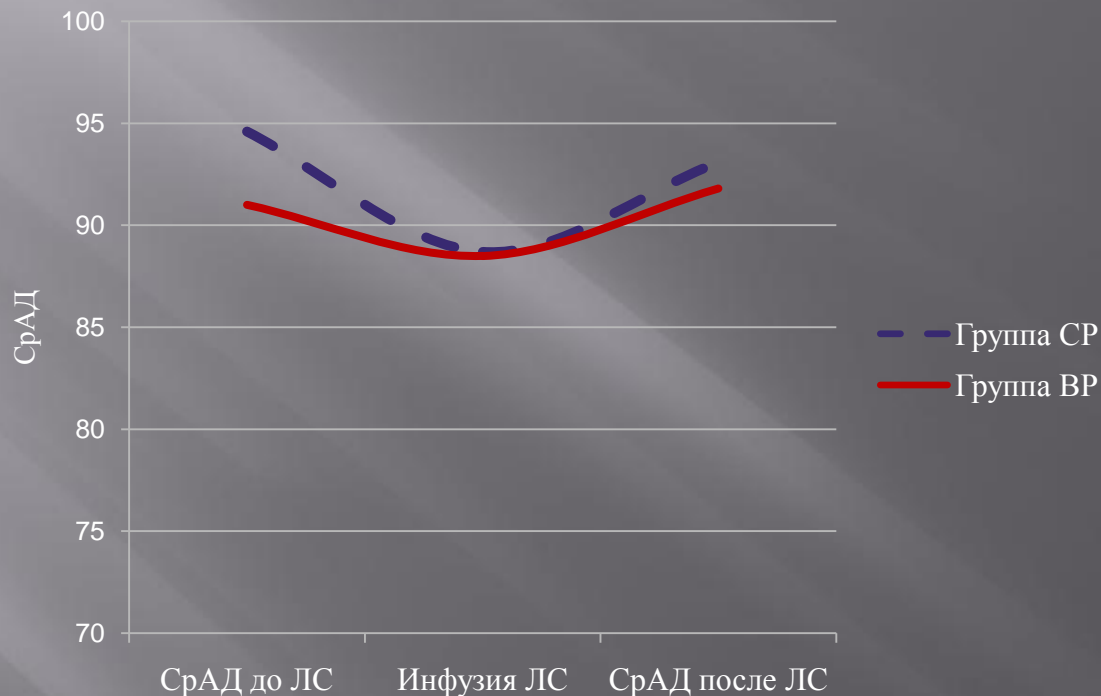


ЧСС в группе пациентов высокого риска снизилась на 15,5% ($p=0,01$).

У больных среднего риска произошло снижение ЧСС на 12,1% ($p=0,01$).

Влияние инфузии ЛС на СрАД

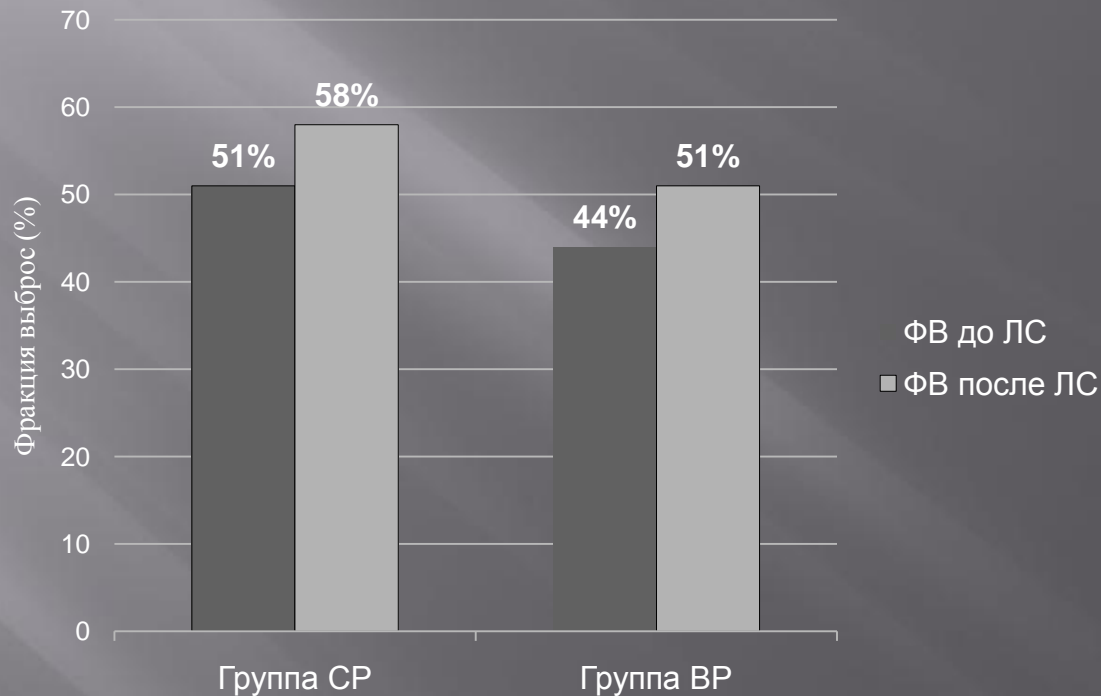
График 2. СрАД у больных ИМ до проведения инфузии ЛС, во время и после нее.



СрАД в обеих группах существенно не изменилось. Во время инфузии ЛС отклонение вниз на 1% ($p=0,8$) произошло в группе высокого риска и на 6,3% в группе среднего, вернувшись после прекращения инфузии к исходному уровню в исследуемых группах ($p=0,9$).

Повышение фракции выброса после инфузии ЛС

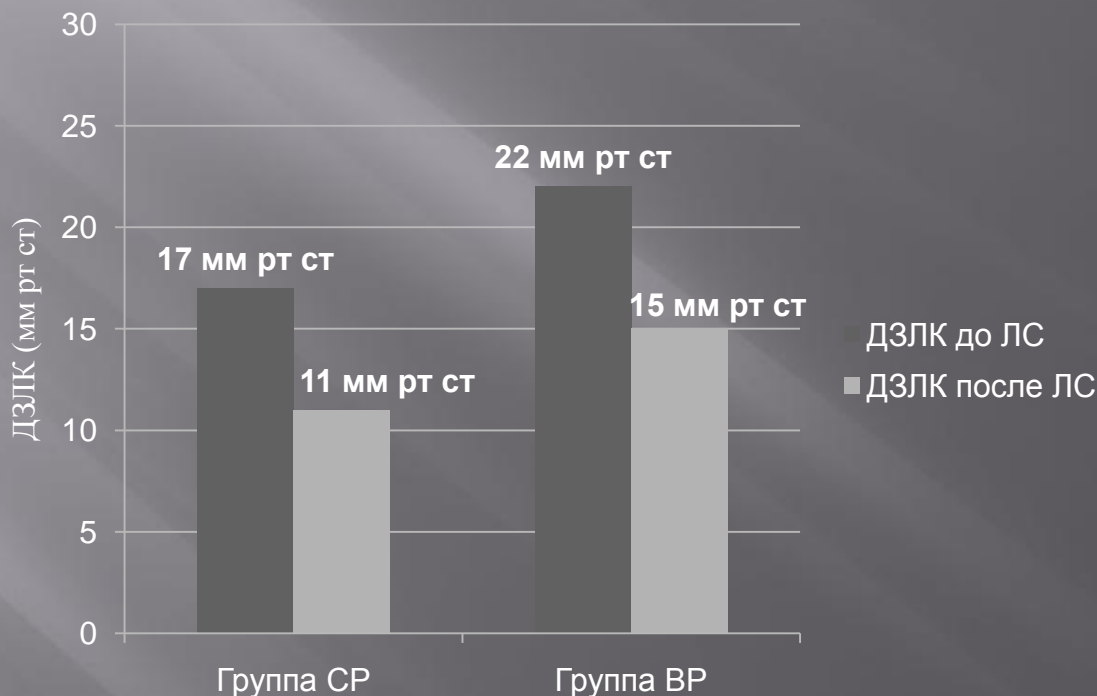
Диаграмма 1. Фракция выброса у больных ИМ СР и ВР до применения ЛС и после



В группах СР и ВР ФВ после применения ЛС увеличилась на 7%, что составило от исходного уровня 13,5% ($p=0,02$) в группе СР и 16,8% в группе ВР ($p=0,03$).

Снижение преднагрузки после введения ЛС

Диаграмма 2. ДЗЛК в группах СР и ВР до и после применения ЛС

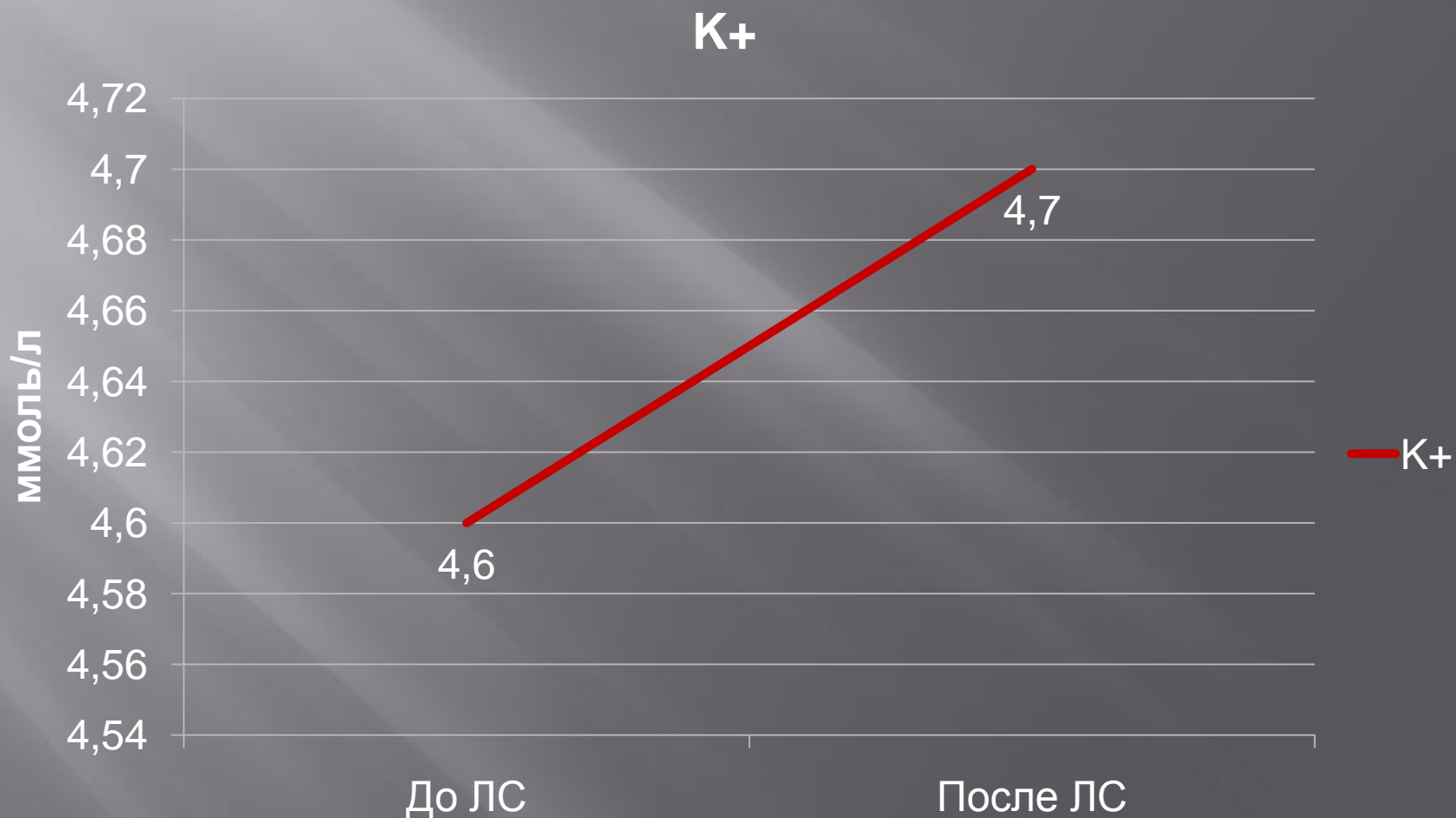


В группах произошло снижение ДЗЛК на 6-7 мм рт. ст. Это составило 35% ($p < 0,001$) в группе СР и 32% ($p = 0,002$) в группе ВР от исходного состояния.

Влияние инфузии ЛС на клинические проявления ОСН

Признаки ОСН	Группа СР (n=18)		Группа ВР (n=20)	
	Без изменений	После ЛС лучше	Без изменений	После ЛС лучше
Одышка	3 (17%)	15 (83%)	8(40%)	10(50%)
Застойные хрипы в легких	-	15 (100)	6(30%)	12(66%)
Рентгенологические признаки застоя в легких	1 (6%)	4 (22%)	1(5%)	10(50%)

Влияние ЛС на уровень K^+ крови

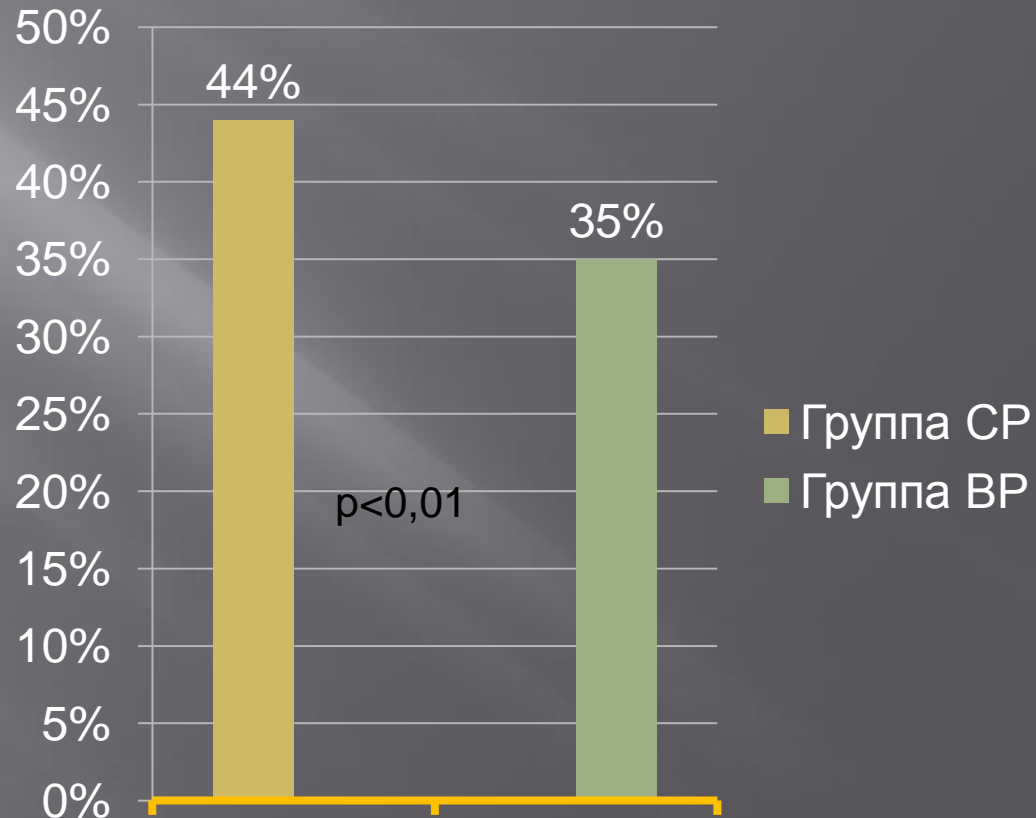


Клинический эффект ЛС

* Под улучшением понимали увеличение ФВ $\geq 15\%$ от исходного уровня и снижение ДЗЛК $\geq 25\%$ (минимум на 4 мм рт ст)

** Режим дозирования ЛС: 12 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов

Число больных с клиническим улучшением* к окончанию 24 часовой** инфузии ЛС



Причины летальных случаев у больных ИМ и связь с применением ЛС

Причина летального исхода	Количество больных	На какой день от начала лечения ЛС	Вероятная связь с ЛС
Разрыв миокарда	3	2 - 5	-
Асистолия	1	4	-
Фибриляция желудочков	1	1	+
Во время ЧКВ	1	18	-
Рецидив ИМ, шок	1	23	-

Базисная терапия у больных ИМ до инфузии ЛС и после нее

Медикаменты	До инфузии ЛС		После инфузии ЛС	
	Группа СР	Группа ВР	Группа СР	Группа ВР
Жидкий нитроглицерин	11 (61%)	13 (65%)	12 (67%)	16 (80%)
В/венный фуросемид	4 (22%)	10 (50%)	8 (44%)	10 (50%)
Инотропная терапия	-	5 (25%)	-	3 (15%)
Бета-блокаторы	14 (77,8%)	11 (55%)	17 (94,4%)	17 (85%)
ИАПФ	16 (87,9%)	14 (70%)	17 (94,4%)	15 (75%)
Противоаритмические	13 (72,2%)	16 (80%)	-	-
Спиронолактон	13 (72,2)	16 (80%)	15 (83,4%)	17 (85%)

ВЫВОДЫ:

- После терапии ЛС произошло статистически достоверное снижение ЧСС в исследуемых группах;
- ЛС не оказывал значимого влияния на среднее АД;
- Введение ЛС привело к достоверному снижению ДЗЛК в обеих группах;
- Инфузия ЛС привела к достоверному повышению ФВ у больных ИМ, осложненным ОСН в группах среднего и высокого рисков;

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

