

*10 копий
ВФУ
22.06.16*

На правах рукописи

Убасев Юрий Витальевич



**ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОЖИЛЫХ
БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ИЗГНАНИЯ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Москва - 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского» (ФГБНУ «НИИОР»)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лихванцев Валерий Владимирович**

Официальные оппоненты:

Аксельрод Борис Альбертович - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», отделение анестезиологии и реанимации II, заведующий отделением.

Журавель Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», научное отделение анестезиологии и реанимации для трансплантации органов, заведующий научным отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» сентября 2016 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 001.051.01, созданного на базе ФГБНУ «НИИОР» по адресу: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИОР» по адресу: 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2 и на сайте www.niior.tamn.ru

Автореферат разослан «05» июля 2016 года

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 001.051.01

доктор медицинских наук, профессор



Решетняк Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечная недостаточность (СН) устойчиво связана с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности в некардиальной хирургии [Корниенко А.Н. и др., 2011; Pearse R.M. et al., 2012]. В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию развития острой сердечной недостаточности (ОСН) в периоперационном периоде.

В настоящее время Симдакс (Левосимендан, Orion-Pharma, Финляндия) – негликозидный инотропный препарат - достаточно широко применяется в кардиохирургии. Показана его эффективность у пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛж) при аортокоронарном шунтировании (АКШ) [Lilleberg J. et al., 1998; Eriksson H.I. et al., 2009; Tritapepe L. et al., 2009], коррекции клапанных пороков [Лобачева Г.В. и др., 2005; Lahtinen P. et al., 2011, Улиткина О.Н., Лихванцев В.В. и др., 2015]; правожелудочковой [Parissis J.T. et al., 2006; Наумов А.Б. и др., 2009]; левожелудочковой [Иоселиани Д.Г. и др., 2005; De Hert S.G. et al., 2007] и смешанной [Кричевский Л.А., 2011; Ломиворотов В.В. и др., 2012] формах СН. В 2015 г. появился документ, озаглавленный «Предоперационное и периоперационное применение левосимендана в кардиальной хирургии: Европейское экспертное мнение», в котором обобщаются имеющиеся на сегодняшний день данные о применении левосимендана в кардиохирургии и даются некоторые практические рекомендации по работе с препаратом [Toller W., Еременко А.А., Ломиворотов В.В. и др., 2015].

Имеются сведения, что левосимендан (ЛС) уменьшает летальность и другие неблагоприятные события в кардиальной хирургии, а выраженность эффекта тем больше, чем ниже исходная ФИЛж. [Landoni G. et al., 2012; Harrison R.W. et al., 2013].

Несколько авторов утверждают, что в кардиохирургии при терапии острой сердечной недостаточности левосимендан эффективнее добутамина, норэпинефрина и внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) [Levin R.L. et al., 2008; Ломиворотов В.В. и др., 2012].

Опыт использования левосимендана в процессе подготовки и проведения общей анестезии в некардиальной хирургии гораздо скромнее, а данные противоречивее [Leppikangas H. et al., 2008; Katsaragakis S. et al., 2008, 2009].

Тем не менее, можно вспомнить, что препарат создавался и был впервые апробирован у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [Lilleberg J. et al., 1995]. И именно у данной категории больных в мультицентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана высокая эффективность ЛС [Follath F. et al., 2002; Packer M. et al., 2013]. Таким образом, есть основания полагать, что, коль скоро у пациентов со сниженной ФИЛж основной причиной летальности являются кардиальные осложнения [Niemenen M.S. et al., 2006; Мороз В.В. и др., 2011], то инфузия левосимендана может, как минимум уменьшить сроки госпитализации в палате интенсивной терапии (ПИТ) и стационаре, а как максимум снизить и периоперационную летальность. Однако реальные доказательства справедливости высказанного предположения отсутствуют.

Сказанное выше обуславливает необходимость клинического исследования влияния инфузии левосимендана перед некардиальной операцией на основные показатели гемодинамики: ФИлж, сердечный индекс (СИ) и уровень в крови неактивного участка предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как независимого предиктора периоперационных кардиальных осложнений [Козлов И.А. и др., 2006; Мороз В.В. и др., 2010] в периоперационном периоде у пожилых больных с исходно сниженной ФИлж, а также на частоту возникновения послеоперационных (п/о) осложнений и сроки госпитализации в ПИТ и в стационаре в целом.

Цель исследования: Улучшить результаты хирургического лечения пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка при внекардиальных операциях путём профилактики сердечной недостаточности с помощью предоперационного введения левосимендана.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние предоперационной инфузии левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин на содержание NT-proBNP, фракцию изгнания левого желудочка, сердечный индекс у пожилых больных с исходно сниженной (менее 50%) фракцией изгнания левого желудочка.

2. Сравнить сроки пребывания в палате интенсивной терапии и в стационаре в 2 исследуемых группах пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: 1) без профилактической инфузии левосимендана; 2) с профилактической инфузией левосимендана в дозе 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин.

3. Изучить предикторы удлинения сроков пребывания в палате интенсивной терапии и в стационаре, 30-дневной и годовой летальности у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка.

4. Разработать метод профилактики послеоперационных осложнений у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка при некардиальных операциях путём предоперационного профилактического применения левосимендана.

Научная новизна

Проведено рандомизированное контролируемое проспективное исследование профилактического применения левосимендана у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в некардиальной хирургии.

В результате проведения исследования показано: предоперационная инфузия левосимендана пожилым больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка уменьшает сроки пребывания в палате интенсивной терапии и в стационаре.

Показано, что предикторами продления пребывания в палате интенсивной терапии и в стационаре у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка являются Inotropes score (IS), отсутствие прироста или снижение фракции изгнания левого желудочка, сердечного индекса, и увеличение уровня NT-proBNP.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан метод профилактики сердечной недостаточности у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка, заключающийся в инфузии им левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин в качестве предоперационной подготовки за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства.

Предоперационное введение левосимендана пожилым больным со сниженной ФИлж снизило пребывание в ПИТ после некардиальной операции на 2 суток и в стационаре на 3 суток.

Таким образом, использование разработанного алгоритма применения левосимендана позволит оптимизировать расходы на лечение выбранной категории больных. Использование идентифицированных предикторов продления сроков госпитализации позволит прогнозировать загруженность отделений реанимации и интенсивной терапии и специализированных стационаров, вовлечённых в оказание хирургической помощи пожилым больным со сниженной ФИлж.

Теоретические положения, которые выяснены в ходе исследования, использованы в курсах преподавания анестезиологии и реаниматологии студентам и курсантам соответствующих специальностей.

Методология и методы исследования

1) Предоперационная инфузия левосимендана больным основной группы в дозе 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин в течение 24 часов.

2) Определение СИ, ФИлж, NT –proBNP в крови в динамике - исходно, после индукции анестезии до начала операции, через 24 часа после операции.

3) Мониторинг безопасности больного во время общей анестезии: определение частоты сердечных сокращений (ЧСС), анализ электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных отведениях, пульсоксиметрия, неинвазивное измерение артериального давления, определение концентрации кислорода и углекислого газа в конце выдоха, определение концентрации анестетика в газовой смеси на вдохе и выдохе, оценка глубины анестезии посредством BIS-мониторинга.

4) Определение Inotropes score: нуждаемости в инотропной поддержке и дозировки используемого инотропного препарата (добутамина) в интра- и ближайшем послеоперационном периоде.

5) Определение необходимого времени пребывания в ПИТ и в стационаре, частоты развития инфарктов и инсультов в ранние (до 30 суток) сроки после перенесенной операции, 30-ти дневной и годовой летальности.

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационная инфузия левосимендана со скоростью 0.05 мкг/кг×мин – 0,1 мкг/кг×мин пожилым больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка улучшает основные показатели центральной гемодинамики.

2. Введение левосимендана уменьшает частоту развития и тяжесть течения сердечной недостаточности, что выражается в снижении Inotropes score, уровня NT-proBNP и реализуется в итоге в сокращении сроков пребывания в ПИТ и в стационаре.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на XVI и XVII выездных сессиях Московского Научного Общества Анестезиологов и Реаниматологов (Голицыно, 2015-2016 гг.) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Москва, 2016).

Публикация результатов исследования. Автором опубликовано 8 научных работ. По теме диссертации опубликовано 5, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Готовятся к публикации 2 научных работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой том машинописного текста объемом 97 страниц, состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 56 отечественных и 143 иностранных источника. Представленный материал иллюстрирован 7 рисунками и 15 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования

При проведении расчёта величины выборки (sample size) была принята во внимание работа В.В. Ломиворотова и др. «Использование интраоперационной внутриаортальной баллонной контрпульсации и левосимендана в кардиохирургии» [2013] и собственные предварительные данные о длительности пребывания в ПИТ выбранной категории больных при отсутствии профилактического применения ЛС. Расчётный размер выборки составил 36 больных. Было принято решение проводить исследование до включения в каждую из групп по 40 больных.

Критерии включения больных в исследование:

1. Возраст – >60 лет и <75 лет;
2. Фракция изгнания левого желудочка < 50%;
3. Предполагаемая операция: лапароскопическая герниопластика или лапароскопическая холецистэктомия;
4. Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;
5. Отсутствие не скорректированной гиповолемии;
6. Систолическое АД в исходе > 120 мм рт. ст.

Критериями исключения больных явились:

1. Повторная операция во время пребывания в стационаре;
2. Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании;
3. Мерцательная и желудочковые аритмии;
4. Стенозы сердечных клапанов.

Всего в рамках настоящего проспективного рандомизированного исследования было обследовано 157 больных, соответствовавших критериям включения. Однако в итоге в анализ исследования был включен 81 человек, подписавший информированное согласие. Все включенные в анализ больные имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца, явившуюся причиной развития у них ХСН.

В случайном порядке (метод конвертов) больные были разделены на две группы:

1. Контрольная (группа сравнения) – в ней больные получали стандартную подготовку к хирургическому вмешательству. За сутки до операции больных переводили в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга продолжали эту подготовку к операции аналогично группе с левосименданом.

2. Основная (исследуемая группа) – стандартная подготовка к оперативному вмешательству была дополнена в/в инфузией раствора левосимендана («Симдакс», Orion-Pharma, Финляндия). Препарат вводился без нагрузочной дозы. За сутки до операции больных переводили в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили инфузию левосимендана в дозе 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин.

В таблице 1 представлена характеристика больных сравниваемых групп.

Таблица 1. Общая характеристика больных сравниваемых групп

	контроль	левосимендан	p
Количество больных	40	41	
Средний возраст	71±3	70±4	0,5
Пол (м. и %)	22/40 (55%)	24/41 (58,5%)	0,75
ФИлж (%)	31 (29; 33)	32 (30; 33)	0,28
NT-proBNP (пг/мл)	799 (768; 860)	775 (743; 845)	0,26
СИ (л/мин×м ²), ЭхоКГ	2,9 (2,7; 3,0)	3,0 (2,8; 3,1)	0,02
Периоперационный прием β-блокаторов (да (%))	<u>33/40</u> (82,5%)	<u>34/41</u> (82,9%)	0,96
Периоперационный прием аспирина (человек)	<u>36/40</u> (90%)	<u>37/41</u> (90,2%)	0,49
Лапароскопическая герниопластика (операции/%)	<u>17/40</u> (42,5%)	<u>22/41</u> (53,7%)	0,92
Лапароскопическая холецистэктомия (операции/%)	<u>23/40</u> (57,5%)	<u>19/41</u> (46,3%)	0,89

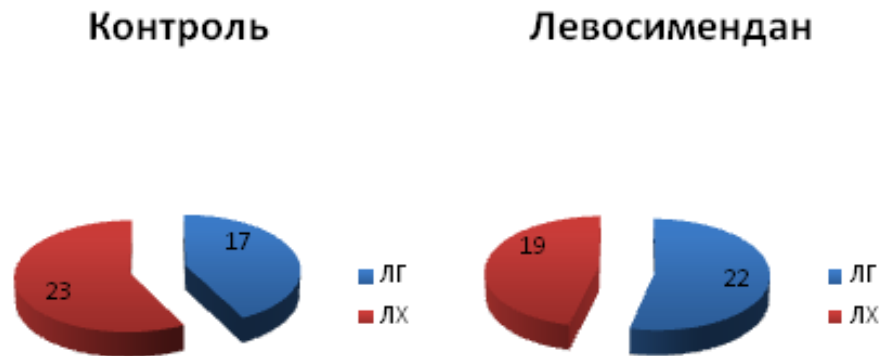
Примечания: ФИлж – фракция изгнания левого желудочка;

NT-proBNP - неактивный участок предшественника мозгового натрийуретического пептида; СИ – сердечный индекс.

Данные представлены как средние со стандартным отклонением, медианы с межквартильным интервалом и доли от общего количества.

Больные сравниваемых групп не отличались по основным демографическим показателям – полу и возрасту. Были близки между собой и такие важные исходные показатели, как ФИлж, исходный уровень NT-proBNP; количество больных, постоянно принимающих β-блокаторы и аспирин в периоперационном периоде. Единственное отличие обнаружено в значении показателя СИ (2,9 [2,7; 3,0] л/мин×м² в контрольной и 3,0 [2,8; 3,1] л/мин×м² в исследуемой группе; p=0,02). Показатель оценивался эхокардиографически (метод, зависимый от оператора и чувствительности УЗ-аппарата). Несмотря на статистически значимое отличие, средние значения СИ в обеих группах оставались в пределах нормы.

Распределение больных в зависимости от характера оперативного вмешательства представлено на рисунке 1.

**Примечание:**

ЛГ – лапароскопическая герниопластика;
ЛХ – лапароскопическая холецистэктомия.

Рисунок 1. Распределение больных в группах в зависимости от выполненной операции.

Анестезиологическое пособие и мониторинг

Всем больным проводили премедикацию в палате за 0,5 часа до транспортировки в операционную: вводили дормикум в дозе 0,1 мг/кг в/м.

Индукцию анестезии проводили последовательным введением фентанила (2 мкг/кг) и пропофола ($1,7 \pm 0,4$ мг/кг). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии (нимбекс – 0,5 мг/кг) под контролем мониторинга нервно-мышечного ответа на электростимуляцию (TOF) (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40 – 60 отн. ед.). Поддержание анестезии проводили севофлураном и фентанилом на фоне тотальной миоплегии нимбексом. Дозы препаратов представлены в таблице 2.

Всем пациентам проводили ИВЛ в режиме CMV аппаратом Fabius GS⁺ с интегрированным монитором Infinity M (Dräger, Германия).

Таблица 2. Дозы препаратов, использованных для поддержания анестезии

Севофлуран	1,0 – 1,2 об%
Фентанил	$1,8 \pm 0,4$ мкг/кг×час
Нимбекс	$0,04 \pm 0,01$ мг/кг×час

Всем больным в постоянном режиме проводили мониторинг:

1. ЭКГ с подсчетом ЧСС,
2. АД неинвазивным методом,
3. SpO₂ (насыщение периферической крови кислородом) с пульсоксиметрической кривой,
4. объема вдоха/выдоха,
5. FiO₂ (доля кислорода во вдыхаемом воздухе),
6. EtCO₂, (парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе,

7. частоты дыхания (ЧД),
8. герметичности дыхательного контура,
9. содержания севофлурана в свежей газовой-нарколотической смеси, в альвеолярном газе и конце выдоха;

Для ЭхоКГ использовали аппарат Sonos Agilent 5500 и мультиплановый датчик Omni-2 (Philips). Для определения ФИЛЖ визуализировали поперечное сечение ЛЖ на уровне папиллярных мышц и измеряли конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) и конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ). ФИЛЖ вычисляли по формуле (1):

$$\text{ФИЛЖ} = 100\% \times (\text{КДОЛЖ} - \text{КСОЛЖ}) / \text{КДОЛЖ}, \quad (1)$$

где КДОЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСОЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ.

МОК (минутный объем кровообращения) определяли по формуле (2):

$$\text{УО} \times \text{ЧСС}, \quad (2)$$

где УО – ударный объем.

Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой

Целевыми показателями были выбраны следующие:

1. BIS – 40 – 60 ед. Регулировали болюсами пропофола (20 мг при превышении порога в 60 ед.) и увеличением или уменьшением $\text{ET}_{\text{anesth}}$.
2. ЧСС – 50 – 80 уд/мин. При превышении указанных значений подключали дозированную инфузию эсмолола; Если ЧСС снижалась до 50 уд/мин и менее, то использовали повторяющиеся болюсы атропина, и (или) проводили временную чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЭКС).
3. АД среднее – 65 – 90 мм рт. ст. При превышении указанных значений, прежде всего, обращали внимание на BIS (см. пункт 1) и использовали болюсы фентанила (50 – 100 мкг). Если АД_{ср} снижалось до уровня менее 65 мм рт. ст., то проводили инфузионную пробу с нагрузкой (болюс стерофундина 4 мл/кг), при отсутствии эффекта подключали инфузию добутамина с начальной скоростью 5 мкг/кг×мин.
4. При развитии стойкой гипотензии при введении левосимендана (гипотензия со значением АД_{ср} ≤ 60 мм рт. ст. в течение более 15 мин при дозе левосимендана менее 0,05 мкг/кг×мин, требующая введения добутамина со скоростью более 10 мкг/кг×мин или норадреналина со скоростью более 1 мкг/кг×мин) инфузию препарата прекращали. Больных, тем не менее, анализировали в составе исследуемой группы.

По окончании операции всех больных помещали в ПИТ. Использовали идентичную тактику проведения инфузионной терапии в обеих группах: стерофундин с начальной скоростью 2-5 мл/кг×час.

Обезболивание в послеоперационном (п/о) периоде проводили с использованием лорноксикама (Ксефокам, Nuscomed (Австрия), который вводили «по требованию» в дозе 0,1 мг/кг в/м. Оценка по визуальной – аналоговой шкале «ВАШ» во время пребывания в ПИТ не должна была превышать 3-х баллов.

Оценка готовности пациента для перевода из ПИТ в палату общехирургического отделения. Для определения времени готовности пациента к переводу

из ПИТ в палату общехирургического отделения использовалась модифицированная шкала Aldrete J.A. (1970) [White P.F. et al., 1999], основные принципы которой изложены ниже:

1. больной полностью ориентирован, правильно называет фамилию, адрес, номер домашнего телефона;
2. больной поднимает голову, руки, самостоятельно поворачивается в постели (может самостоятельно перейти с кровати на каталку);
3. отсутствует болевой синдром (менее 3 баллов по шкале «ВАШ»);
4. нет нарушений дыхания, кровообращения;
5. отсутствуют признаки послеоперационного делирия и ажитации.

Критерии выписки из стационара

Решение о возможности выписки из стационара принималось хирургами без участия врачей – анестезиологов-реаниматологов. Минимальный срок пребывания в стационаре соответствовал внутренним нормативам госпиталя; превышение этого срока свидетельствовало о возникновении осложнений. Основными критериями считали: стабильность гемодинамики и сердечного ритма, отсутствие раневой инфекции, повышения температуры, нормализация перистальтики кишечника, способность к самообслуживанию.

Этапы исследования

Были выделены три этапа исследования:

1. Исходный: за 24 часа до начала операции перед инфузией левосимендана;
2. Индукция: после индукции анестезии до начала операции;
3. 24 часа п/о: через 24 часа после окончания операции;
 - на которых фиксировали значения СИ, ФИЛж. На тех же этапах брали пробу крови для определения содержания NT - proBNP.

Фиксировали необходимое время пребывания в ПИТ и в стационаре, частоту развития инфарктов и инсультов в ранние (до 30 суток) сроки после перенесенной операции, 30-ти дневную и годовую летальность.

Inotropes score определяли как максимальное значение скорости инфузии добутамина в течение анестезии и первых 24 часов послеоперационного периода.

Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировались на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением применялся U-критерий Уитни - Манна.

Для сравнения качественных признаков использовались критерий χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием парного теста Вилкоксона и поправки Бонферрони.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением, а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом.

Различия принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

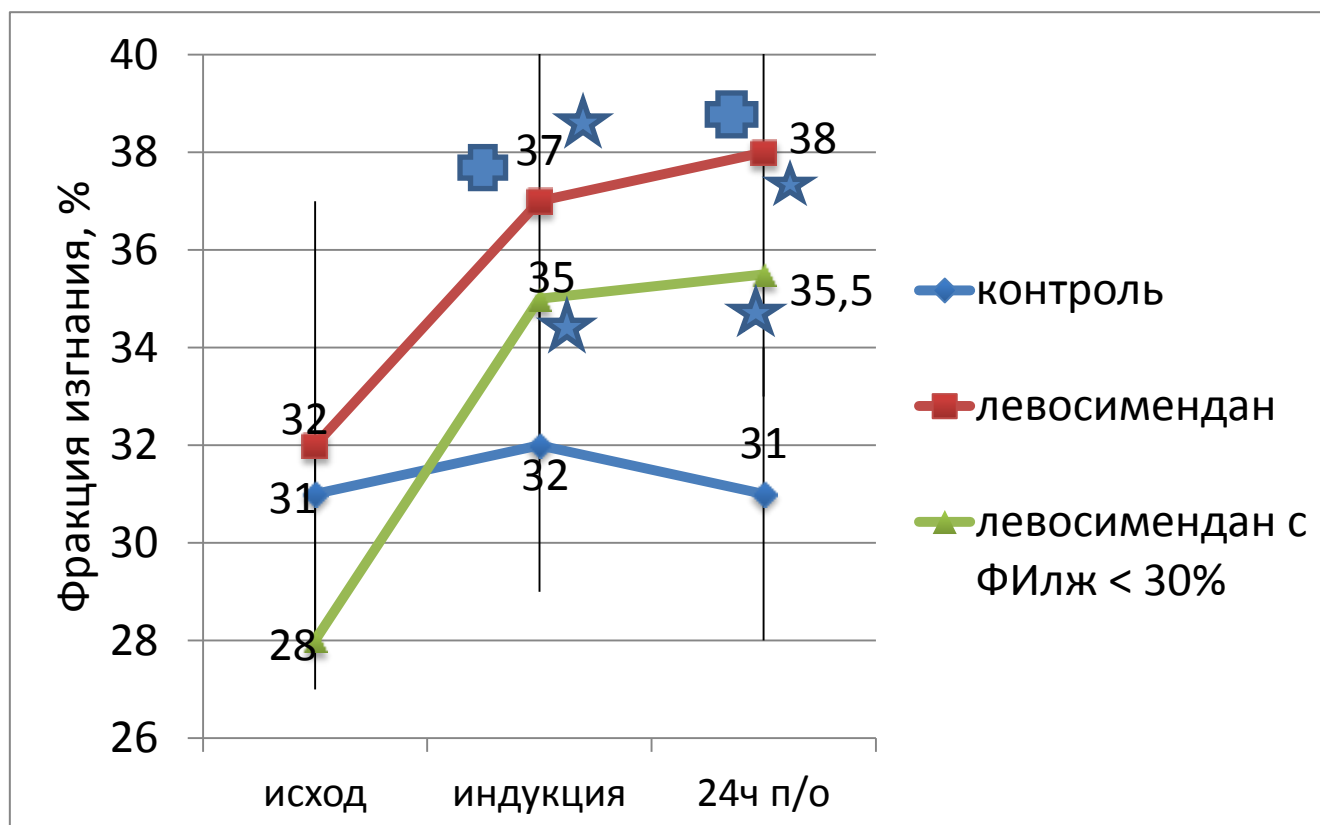
Для расчетов использовались программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты собственных исследований

Влияние левосимендана на фракцию изгнания левого желудочка

В группе сравнения не зарегистрировано значимых изменений ФИлж на этапах исследования:

«Исход» 31 [29, 33]% — «Индукция» 32 [29, 33]% — «24 часа» 31 [29, 33]% (значимость различий: $p = 0,4$) (рисунок 2).



Примечание: здесь и далее знаком ★ обозначены значимые отличия по отношению к исходу ($p < 0,05$); знаком ■ по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Рисунок 2. Динамика ФИлж (%) на этапах исследования в сравниваемых группах.

В противоположность этому в группе «левосимендан» наблюдался существенный прирост ФИлж уже через сутки после начала инфузии препарата (32 [30, 33]% — 37 [34, 42]%; $p < 0,01$).

Несущественные различия между сравниваемыми группами в начале исследования (31% - 32%; $p = 0,26$), становились значимыми на этапе индукции (32% - 37%; $p < 0,01$) и только увеличивались к последнему этапу (31% - 38%; $p < 0,01$), через 24 часа после окончания операции (рисунок 2).

Таким образом, предоперационная инфузия левосимендана больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка вызвала увеличение обсуждаемого показателя на 18,75% ($p < 0,01$). Данные изменения сохраняются и в раннем послеоперационном периоде.

Динамика обсуждаемого показателя в подгруппе с исходно низкой ФИлж у больных, получавших левосимендан, была такой же, как в целой группе:

Исход 28 [27; 30]% — Индукция 35 [33; 37,5]% — 24 ч 35,5 [33; 39]% (значимость различий: $p < 0,01$) (рисунок 2).

Влияние левосимендана на сердечный индекс

Динамика СИ носила сходный характер с описанными выше изменениями ФИлж (рис. 3)

В группе больных, получавших левосимендан, отмечен рост СИ на этапе «индукция анестезии» ($3,0 [2,8; 3,1]$ л/мин \times м² — $3,2 [2,8; 3,6]$ л/мин \times м²; $p < 0,01$) и некоторое снижение на этапе «сутки п/о» ($3,2 [2,8; 3,6]$ л/мин \times м² — $3,0 [2,8; 3,5]$ л/мин \times м²; $p < 0,01$).

В контрольной группе, наоборот, происходило снижение изучаемого показателя на этапе «Индукция» и восстановление до исходных значений через 24 ч после операции: $2,9 [2,7; 3,0]$ л/мин \times м² — $2,8 [2,7; 2,9]$ л/мин \times м² — $2,9 [2,6; 2,9]$ л/мин \times м²; $p = 0,008$).

Максимальные межгрупповые отличия зафиксированы на втором этапе ($2,8$ л/мин \times м² — $3,2$ л/мин \times м²; $p < 0,01$), но и на третьем этапе они оставались значимыми ($2,9$ л/мин \times м² — $3,0$ л/мин \times м²; $p < 0,01$).

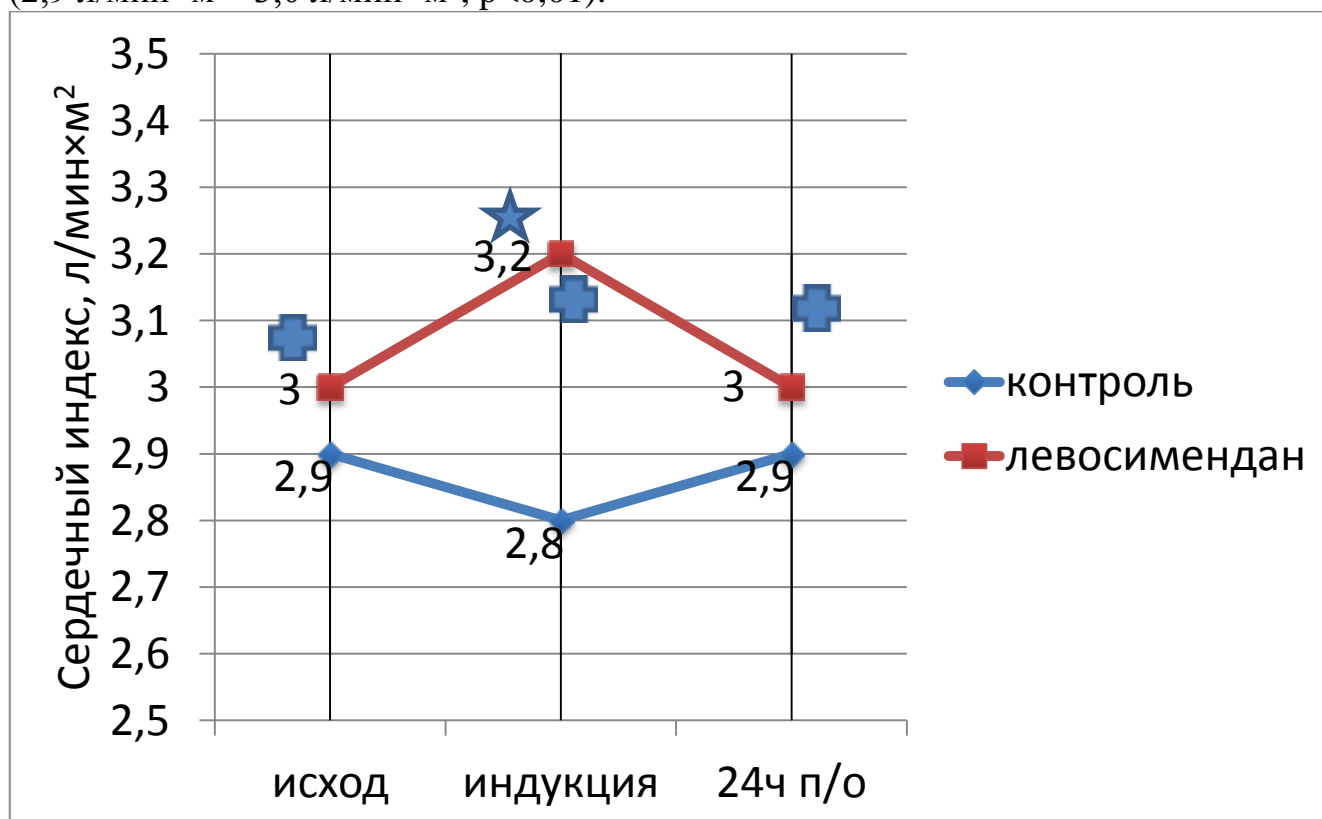


Рисунок 3. Динамика СИ (л/мин \times м²) на этапах исследования в сравниваемых группах.

Таким образом, в отличие от группы сравнения, левосимендан повышал сократимость левого желудочка (увеличение ФИлж) и увеличивал сердечный выброс (СИ) у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. Данный эффект сохранялся и на следующие сутки, несмотря на выполненную операцию.

Межгрупповых различий в подгруппе «с низкой фракцией изгнания левого желудочка» зарегистрировано не было ($p < 0,1-0,5$).

Влияние левосимендана на содержание NT-proBNP

Уровень NT-proBNP до начала исследования значительно не отличался у больных сравниваемых групп. Он составил 799 [768;860] пг/мл в контрольной группе и 775 [743;845] пг/мл в исследуемой ($p=0,23$) (рисунок 4).

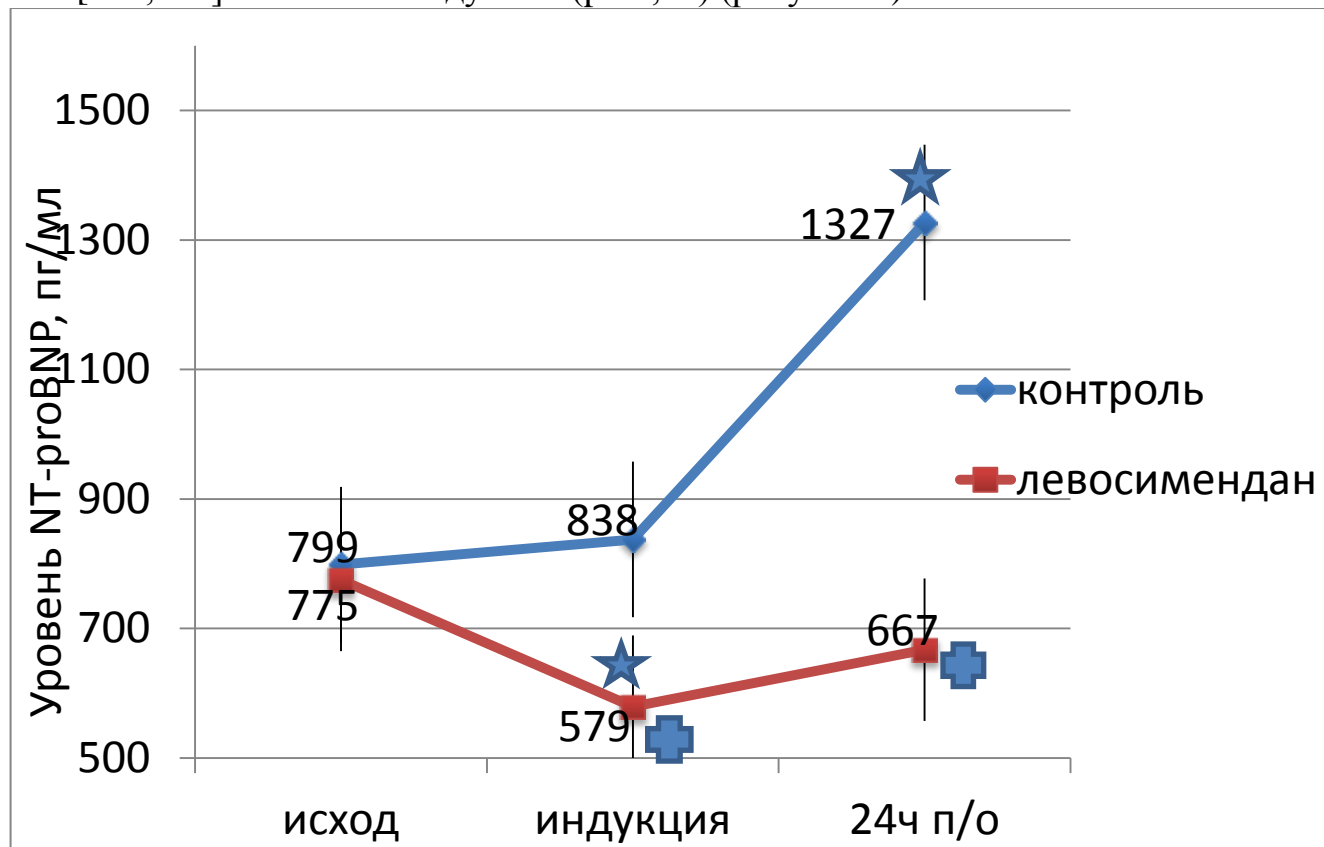


Рисунок 4. Динамика содержания NT-proBNP (пг/мл) в плазме крови больных исследуемых групп на этапах исследования.

Однако, если в контрольной группе на этапе «Индукция» сохранялся примерно тот же уровень, что и в исходе: 838 [781;908] ($p>0,2$) пг/мл, то в исследуемой группе он уменьшался до 579 [456;708] пг/мл ($p<0,05$). Межгрупповые различия статистически значимы, составили 30,9% ($p<0,001$).

Существенные отличия между группами на заключительном этапе исследования только увеличивались: 1327 [1090;1673] пг/мл в контрольной группе, против 667 [567;871] пг/мл в основной ($p<0,001$). Как видно из рис.3.3, подобный результат явился следствием резкого увеличения концентрации NT-proBNP (на 66,1%) в контрольной группе ($p<0,001$), тогда как в группе «левосимендан» значимых изменений не происходило.

Влияние инфузии левосимендана на частоту развития инфарктов и инсультов в раннем послеоперационном периоде, на показатели летальности и время госпитализации

Статистически значимых межгрупповых отличий в частоте развития инфарктов и инсультов в раннем послеоперационном периоде обнаружено не было (таблица 3).

Таблица 3. Показатели послеоперационной летальности и частоты развития серьёзных осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых группах

Показатель	Значение (контроль)	Значение (левосимендан)	Точный критерий Фишера p
Инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции (п/о)	4/40 (10%)	1/41 (2,4%)	0,36
Инсульт в течение 30-ти дней после операции	2/40 (5%)	1/41 (2,4%)	0,62
30-дневная летальность	2/40 (5%)	1/41 (2,4%)	0,62
Годовая летальность	4/40 (10%)	2/41 (4,9%)	0,36

Хотя трудно не заметить тенденцию к снижению частоты развития инфарктов миокарда при использовании левосимендана. Возможно, причина отсутствия значимых различий – недостаточная выборка больных.

Статистически значимых межгрупповых отличий в показателях 30-дневной и годовой летальности обнаружено не было (таблица 3).

Количество больных, нуждавшихся в инотропной поддержке в течение анестезии и первых 24 часов послеоперационного периода, было заметно ниже в исследуемой группе: 18 (43,9%) в сравнении с контрольной группой: 33 (82,5%) (таблица 4).

Таблица 4. Некоторые показатели течения периоперационного периода в сравниваемых группах

Показатель	контроль	левосимендан	p	Метод статистического анализа.
Инотропы	33/40 (82,5%)	18/41 (43,9%)	0,001	χ^2 (хи-квадрат)
Inotropes score	7 [5; 8]	0 [0; 5]	0,00001	Mann-Whitney U-Test
ПИТ, дни	3 [2; 4]	1 [1; 2]	0,00001	Mann-Whitney U-Test
Госпитализация, дни	10 [9; 11]	7 [7; 8]	<0,000001	Mann-Whitney U-Test

Примечания. Здесь и далее: Inotropes score - доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения;

ПИТ, дни – среднее время пребывания в палате интенсивной терапии;

Госпитализация (госпит.), дни – среднее время пребывания в стационаре.

И доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения, отличалась существенно: в контрольной группе она составляла 7 [5; 8] мкг/кг×мин, а в исследуемой – 0 [0; 5] мкг/кг×мин ($p < 0,001$). Это важное обстоятельство: для обеспечения адекватного сердечного выброса и тканевой перфузии в контрольной группе 33 больным из 40 потребовалась инфузия добутамина со средней скоростью 7 мкг/кг×мин. В группе с предварительной инфузией левосимендана и количество таких больных было почти в два раза меньше, и Inotropes score значительно ниже.

Развитие или декомпенсация сердечной недостаточности (по данным динамики Филж, СИ и содержания NT-proBNP) послужили основной причиной продлённого пребывания в палате интенсивной терапии и стационаре больных контрольной группы. Так время пребывания в ПИТ составило в контрольной группе 3 [2; 4] суток, а в основной 1 [1; 2] сутки; в стационаре – 10 [9; 11] суток, против 7 [7; 8] суток, соответственно.

Выявление предикторов удлинения сроков госпитализации

В контрольной группе средняя заметная (по классификации Чеддока) корреляционная связь времени пребывания в палате интенсивной терапии установлена с дозой инотропных препаратов, используемых в периоперационном периоде (IS) ($r=0,59$; $p<0,05$); средняя (умеренная) отрицательная – с ФИ индукция ($r= - 0,37$; $p<0,05$), СИ исход ($r= - 0,37$; $p<0,05$) и СИ 24 часа п/о ($r= -0,46$; $p<0,05$) (таблица 5).

Эти же показатели служили предикторами продленной госпитализации в стационаре больных обсуждаемой группы (таблица 5): здесь сильная корреляционная связь установлена с дозой инотропных препаратов, используемых в периоперационном периоде (IS) ($r=0,80$; $p<0,05$).

Таблица 5. Предикторы удлинения сроков госпитализации в контрольной группе (коэффициенты корреляции с $p<0,05$)

Показатели	ФИ исх.	ФИ индук.	ФИ 24	BNP исх.	BNP индук	BNP 24	СИ исход	СИ индук.	СИ 24	Inotropes score	ПИТ, дни	госпит. дни
ФИ исх.	1,00000	0,81919	0,68555	-0,5457	-0,3978	-0,4238	0,83262	0,77654	0,71800	-0,4925		
ФИ индук	0,81919	1,00000	0,70519	-0,5865	-0,4178	-0,4399	0,77039	0,72768	0,68747	-0,4086	-0,3659	-0,3499
ФИ 24	0,68555	0,70519	1,00000	-0,5811	-0,4601	-0,4801	0,67315	0,64641	0,62272	-0,4470		
BNP исх.	-0,5457	-0,5865	-0,5811	1,00000	0,73174	0,80669	-0,4074	-0,4561	-0,5405	0,53735		
BNP инд.	-0,3978	-0,4178	-0,4601	0,73174	1,00000	0,89618			-0,4604	0,40672		
BNP 24	-0,4238	-0,4399	-0,4801	0,80669	0,89618	1,00000			-0,5049	0,46252		
СИ исход	0,83262	0,77039	0,67315	-0,4074			1,00000	0,87049	0,71785	-0,4821	-0,3681	-0,4766
СИ индук	0,77654	0,72768	0,64641	-0,4561			0,87049	1,00000	0,69944	-0,3927		-0,3374
СИ 24	0,71800	0,68747	0,62272	-0,5405	-0,4604	-0,5049	0,71785	0,69944	1,00000	-0,6525	-0,4598	-0,5002
Inotropes score	-0,4925	-0,4086	-0,4470	0,53735	0,40672	0,46252	-0,4821	-0,3927	-0,6525	1,00000	0,58627	0,79682
ПИТ дни		-0,3659					-0,3681		-0,4598	0,58627	1,00000	0,88803
Госпит. дни		-0,3499					-0,4766	-0,3374	-0,5002	0,79682	0,88803	1,00000

Примечания. Здесь и далее: шрифт: Средняя умеренная корреляция

Средняя заметная корреляция

Сильная корреляция

Очень сильная корреляция

Этапы: исх. – «исходный», индук. – «индукция», 24 – «24 часа после операции»;

ФИ – фракция изгнания на вышеуказанных этапах;

BNP – уровень NT-proBNP на вышеуказанных этапах;

СИ – сердечный индекс на вышеуказанных этапах.

Средняя (умеренная) отрицательная связь обнаружена с:

- ФИ индукция ($r= - 0,35$; $p<0,05$);
- СИ исход ($r= - 0,48$; $p<0,05$);

- СИ индукция (r= - 0,34; p<0,05);
- СИ 24 ч. п/о (r= - 0,50; p<0,05).

Заслуживает внимания средняя отрицательная корреляционная связь NT-proBNP и ФИлж (таблица 5), что подтверждает известное мнение о взаимосвязи обсуждаемых показателей при выработке суждений о наличии и степени выраженности сердечной недостаточности [Козлов И.А. и др., 2006; Мороз В.В. и др., 2011].

В основной группе была обнаружена очень сильная корреляционная связь времени пребывания в ПИТ с показателем «Inotropes score» (r=0,97; p<0,05) (таблица 6).

Таблица 6. Предикторы удлинения сроков госпитализации в основной группе (коэффициенты корреляции с p<0,05)

	ФИ	ФИ индукц	ФИ 24	BNP	BNP индук	BNP 24	СИ исход	СИ индукц	СИ 24	Inotropes score	ПИТ дни	госпит. дни
ФИ	1,0000	0,5814	0,5734	-0,6792	-0,3342	-0,3377	0,7573	0,60399	0,5185			
ФИ индук	0,58142	1,0000	0,9499	-0,6562	-0,7769	-0,8157	0,4222	0,75508	0,7155	-0,6591	-0,6327	-0,4774
ФИ 24	0,57335	0,9499	1,0000	-0,683	-0,7498	-0,8141	0,4527	0,75964	0,7542	-0,6505	-0,6126	-0,4404
BNP	-0,6792	-0,6562	-0,683	1,0000	0,56809	0,5844	-0,542	-0,7212	-0,7381	0,39020	0,3650	
BNP индук	-0,3342	-0,7769	-0,7498	0,5681	1,00000	0,9529		-0,6116	-0,5600	0,74781	0,7318	0,53673
BNP 24	-0,3377	-0,8157	-0,8141	0,5844	0,95285	1,0000		-0,6580	-0,6237	0,71042	0,6966	0,52885
СИ исход	0,75735	0,4222	0,4527	-0,5421			1,0000	0,69249	0,6470			
СИ индук	0,60399	0,7551	0,7596	-0,7212	-0,6116	-0,6580	0,6925	1,00000	0,9061	-0,4301	-0,4537	-0,4104
СИ 24	0,51852	0,7155	0,7542	-0,7381	-0,5600	-0,6237	0,6470	0,90610	1,0000	-0,5045	-0,5185	-0,3443
Inotropes score		-0,6591	-0,6505	0,3902	0,74781	0,7104		-0,4301	-0,5045	1,00000	0,9737	0,58635
ПИТ дни		-0,6327	-0,6126	0,3650	0,73179	0,6966		-0,4537	-0,5185	0,97366	1,0000	0,62852
госпит. дни		-0,4774	-0,4404		0,53673	0,5288		-0,4104	-0,3443	0,58635	0,6285	1,00000

Сильная корреляционная связь времени госпитализации в ПИТ отмечена с уровнем NT-proBNP на этапе индукции анестезии (r= 0,73; p<0,05); средней степени (заметная) – с уровнем NT-proBNP на этапе «24 часа п/о» (r=0,7; p<0,05) средняя (заметная) отрицательная - с:

- ФИлж на этапе «индукция» (r= - 0,63; p<0,05);
- ФИлж на этапе «24 часа п/о» (r= - 0,61; p<0,05) и
- СИ на этапе «24 часа п/о» (r= - 0,52; p<0,05).

Те же предикторы определяли и продолжительность общей госпитализации в стационаре (таблица 6). В основной группе средняя (заметная) корреляционная связь времени госпитализации в стационаре обнаружена с показателями:

- Inotropes score (r= 0,59; p<0,05);
- NT-proBNP на этапе «индукция» (r=0,54; p<0,05);

- NT-proBNP на этапе «24 часа п/о» ($r=0,53$; $p<0,05$).

Средняя (умеренная) отрицательная корреляционная связь времени госпитализации в стационаре установлена с ФИлж на этапе «индукция» ($r = -0,48$; $p<0,05$), а также с:

- ФИлж на этапе «24 часа п/о» ($r = -0,44$; $p<0,05$);
- СИ на этапе «индукция» ($r = -0,41$; $p<0,05$) и
- СИ на этапе «24 часа п/о» ($r = -0,34$; $p<0,05$).

Так же как в контрольной группе, в основной выявлена отрицательная корреляционная связь, от средней до сильной, между показателями ФИлж и NT-proBNP, что также подтверждает вышеуказанное мнение о взаимосвязи обсуждаемых показателей при выработке суждений о наличии и степени выраженности сердечной недостаточности.

Предикторы 30 - дневной и годовой летальности

Одним из лучших соотношением чувствительность/специфичность в плане прогнозирования 30 - дневной летальности в объединённой группе обладал показатель “NT-proBNP” на этапе “исход” - $AUC = 0,864$ [0,768; 0,931], $p<0,0001$ (рисунок 5).

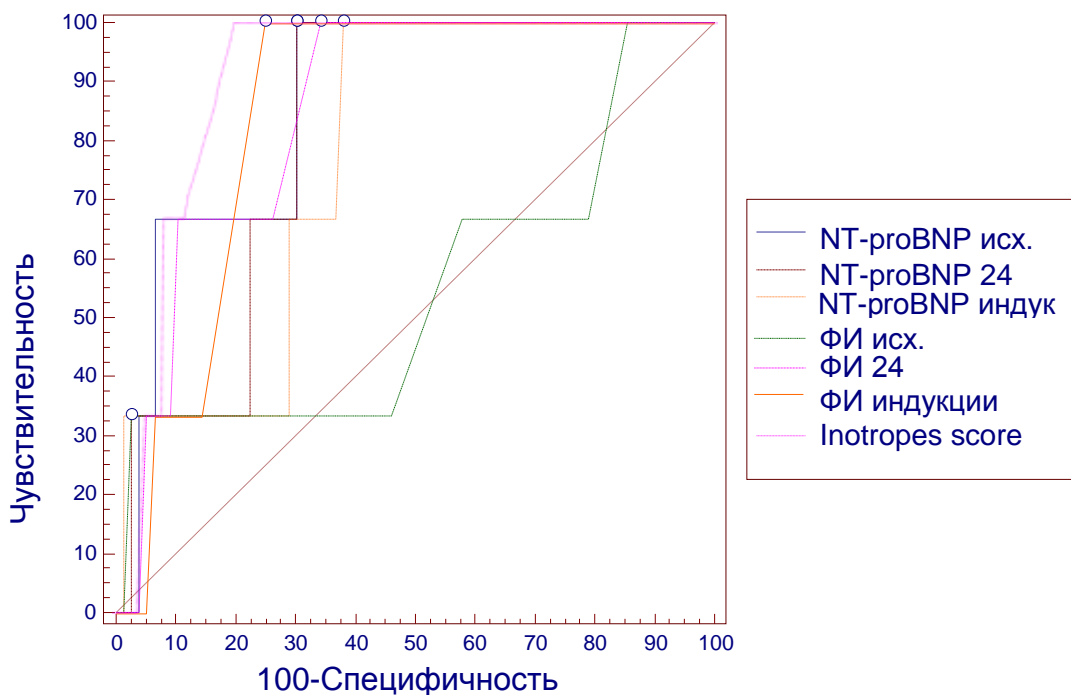


Рисунок 5. ROC – кривые 30-дневной летальности в объединённой группе ($n=81$).

Близкое к этому соотношение чувствительность/специфичность было у показателя ФИлж на этапах «индукция» и «24 часа п/о»: $AUC = 0,849$ [0,75; 0,919], $p<0,0001$ и $AUC = 0,851$ [0,753; 0,921], $p<0,0001$ соответственно. Несколько меньшей прогностической значимостью обладали такие показатели, как NT-proBNP_{24часа} ($AUC=0,82$ [0,713; 0,894]; $p=0,0004$) и NT-proBNP_{индукция} ($AUC=0,77$

[0,67; 0,86]; $p=0,02$). Однако наибольшей прогностической ценностью обладал показатель «Inotropes Score» ($AUC=0,89$ [0799; 0949]; $p<0,0001$) (таблица 7).

Таблица 7. Наиболее значимые предикторы 30 - дневной летальности в объединённой группе больных

	AUC	95% ДИ	p
Inotropes score	0,890	0,799; 0,949	<0,0001
NT-proBNP	0,864	0,768; 0,931	<0,0001
NT-proBNP _{индук}	0,774	0,666; 0,861	0,0169
NT-proBNP _{24 часа п/о}	0,816	0,713; 0,894	0,0004
ФИ _{исх}	0,546	0,430; 0,659	0,8452
ФИ _{индукции}	0,849	0,750; 0,919	<0,0001
ФИ ₂₄	0,851	0,753; 0,921	<0,0001

Те же показатели сохраняли свое значение и при анализе годовой летальности (рис. 6).

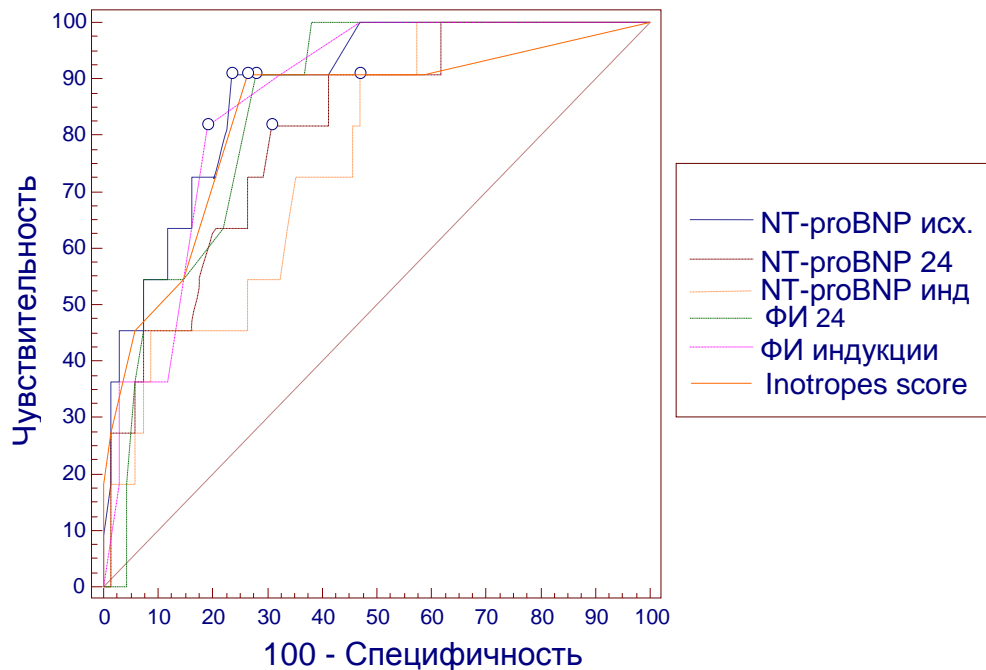


Рисунок 6. ROC – кривые годовой летальности в объединённой группе ($n=81$).

Однако в данном случае наибольшей прогностической ценностью обладал критерий «NT-proBNP исход»: $AUC=0,880$ [0787; 0,942]; $p<0,0001$ (таблица 8). Близкая прогностическая значимость обнаружена у показателей «Фракция изгнания» на этапах «индукция» ($AUC=0,862$ [0766; 0,930]; $p<0,0001$) и «24 часа п/о» ($AUC=0,851$ [0753; 0,921]; $p<0,0001$), и «Inotropes score» ($AUC=0,836$ [0736; 0,910]; $p<0,0001$).

Таблица 8. Наиболее значимые предикторы годовой летальности в объединённой группе больных

	AUC	95% ДИ	p
NT-proBNP	0,880	0,787; 0,942	<0,0001
NT-proBNP индук	0,755	0,646; 0,845	<0,0001
NT-proBNP 24	0,807	0,703; 0,888	<0,0001
ФИ_индукции	0,862	0,766; 0,930	<0,0001
ФИ_24	0,851	0,753; 0,921	<0,0001
Inotropes score	0,836	0,736; 0,910	<0,0001

Несколько меньшей прогностической значимостью обладали такие показатели, как NT-proBNP_{24часа} (AUC=0,807 [0,703; 0,888]; p=0,0004) и NT-proBNP_{индукция} (AUC=0,755 [0,646; 0,845]; p=0,02).

Разделение больных на группы “левосимендан” и “контроль” оставляло в силе прогностическое значение описанных параметров для объединённой группы.

При дальнейшем анализе в группе «левосимендан» были выделены 2 подгруппы:

- со сниженной фракцией изгнания левого желудочка ($0.3 < \text{ФИлж} \leq 0.5$) – 28 больных и
- с низкой фракцией изгнания левого желудочка ($\text{ФИлж} \leq 0.3$) – 13 больных.

Post-hoc анализ показал, что введение левосимендана при $\text{ФИлж} \leq 0,3$ снижало NT-proBNP у 76,9% (10/13), а при $\text{ФИлж} > 0,3$ только у 53,6% (15/28). Разница незначима (p=0,29). Хотя и не убедительно, но тенденция прослеживается: левосимендан тем эффективнее, чем ниже исходная фракция левого желудочка.

Остальные показатели (только значимая разница) - в таблице 9.

Таблица 9. Динамика изучаемых показателей у больных с исходно низкой ($\leq 0,3$) фракцией изгнания левого желудочка

	Медиана		25% процентиль		75% процентиль		p
	левосимендан	контроль	левосимендан	контроль	левосимендан	контроль	
ФИ индукция	35	29	33	26	37,5	30	0,000179
ФИ 24	35,5	28,5	33	26	39	30	0,000165
BNP индук	649,5	1376,5	613	1239	764,5	2100	0,000165
BNP 24	670	1351,5	621,5	1276	851	1987	0,000165
dBNP	-229,5	577	-265	429	-47	1222	0,000117
Inotropes score	2	7,5	0	7	4,5	8	0,002147
ПИТ дни	1,5	3	1	2	2	4	0,006742
госпит дни	7,5	11	7	9	8	12	0,001595

Примечание: dBNP = BNP_{индук} - BNP_{исходная}

Из данной таблицы видно, что в подгруппе с исходно низкой ($\leq 30\%$) фракцией изгнания левого желудочка:

- снижалось значение показателя IS с 7,5 [7,00; 8.00] мкг/кг*мин до 2,00 [0,00; 4.50] мкг/кг*мин (p=0,002);
- снижалось время госпитализации в ПИТ (с 3 [2; 4] дней до 1,5 [1; 2] дней; p=0,007; и

- снижалось общее время пребывания в стационаре с 11 [9; 12] дней до 7,5 [7; 8]; $p=0,001595$.

И еще одно интересное наблюдение:

- если левосимендан был эффективен, т.е. при снижении NT-proBNP, годовая летальность составила 0% (0/25), тогда как в подгруппе без снижения NT-proBNP годовая летальность - 12,5% (2/16) ($p=0,06$). Опять тенденция, не подтвержденная статистически, скорее всего, из-за недостаточной выборки.

- при снижении NT-proBNP (после левосимендана) – госпитальная летальность составила 0% (0/25), а без снижения BNP -госпитальная летальность 6% (1/16) ($p=0,41$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Негликозидное кардиотоническое средство – левосимендан (ЛС), безусловно, является инновационным лекарственным препаратом, но не таким уж новым, даже для России: впервые ЛС был зарегистрирован в Швеции в сентябре 2000 г, в России разрешение на клиническое применение было выдано в 2003 г. [Беленков Ю.Н. и др.]. Основным показанием к применению левосимендана («Симдакс», Орион-Фарма, Финляндия) является «острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности» [Энциклопедия лекарств РЛС], поэтому и первые исследования были выполнены в терапевтических стационарах [Lilleberg J. et al., 1995; Моисеев В.С. и др., 2002]. Однако вскоре положительные эффекты ЛС привлекли пристальное внимание кардиоанестезиологов и кардиореаниматологов, и, как следствие, не замедлили появиться первые исследования эффективности препарата в кардиохирургии [Lilleberg J. et al., 1998; Nijhawan N. et al., 1999]. В настоящее время левосимендан достаточно широко применяется в кардиохирургии. Показана его эффективность у пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка при АКШ [Lilleberg J. et al., 1998; Eriksson H.I. et al., 2009; Tritapepe L. et al., 2009], коррекции клапанных пороков [Лобачева Г.В. и др., 2005; Lahtinen P. et al., 2011, Улиткина О.Н., Лихванцев В.В. и др., 2015]; правожелудочковой – [Parissis J.T. et al., 2006; Наумов А.Б. и др., 2009]; левожелудочковой – [Иоселиани Д.Г. и др., 2005; De Hert S.G. et al., 2007] и смешанной [Кричевский Л.А., 2011; Ломиворотов В.В. и др., 2012] формах сердечной недостаточности. Существует guideline (директива) 2015 г., в котором обобщаются имеющиеся на сегодняшний день данные о применении симдакса в кардиохирургии и даются некоторые практические рекомендации по работе с препаратом [Toller W., Еременко А.А., Ломиворотов В.В. и др., 2015].

Наконец, показано, что левосимендан уменьшает летальность и другие неблагоприятные события в кардиальной хирургии, а выраженность эффекта тем больше, чем ниже исходная ФИЛж [Landoni G. et al., 2012; Harrison R.W. et al., 2013].

Несколько авторов утверждают, что в кардиохирургии при терапии ОЧН левосимендан эффективнее добутамина, норэпинефрина и ВАБК [Levin R.L. et al., 2008; Ломиворотов В.В. и др., 2012].

Опыт использования левосимендана в процессе подготовки и проведения общей анестезии в некардиальной хирургии гораздо скромнее, а данные противоречивее [Leppikangas H. et al., 2008; Katsaragakis S. et al., 2008, 2009].

Тем не менее, можно вспомнить, что препарат создавался и был впервые апробирован у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Lilleberg J. et al., 1995]. И именно у данной категории пациентов в мультицентровых РКИ была показана высокая эффективность левосимендана [Follath F. et al., 2002; Packer M. et al., 2013]. Таким образом, есть основания полагать, что, коль скоро у пациентов со сниженной ФИЛЖ основной причиной летальности являются кардиальные осложнения [Nieminen M.S. et al., 2006; Мороз В.В., Корниенко А.Н. и др., 2011], то инфузия левосимендана может *ad minimum* уменьшить сроки госпитализации в ПИТ и стационаре, а *ad maximum* снизить и периоперационную летальность.

Наша гипотеза состояла в том, что предоперационная инфузия левосимендана повысит сократимость миокарда больных со сниженной ФИЛЖ и уменьшит сроки госпитализации в ПИТ и сроки послеоперационной реабилитации.

Именно, эти показатели и были выбраны в качестве конечных точек исследования, промежуточными точками являлись ФИЛЖ; СИ; уровень NT-proBNP, Inotropes Score. После окончания исследования был проведен “post hoc” анализ изменений обсуждаемых показателей в подгруппах с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка ($\leq 30\%$).

В случайном порядке (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы:

1. Контрольная (группа сравнения) – в ней больные получали стандартную подготовку к хирургическому вмешательству. За сутки до операции пациентов переводили в палату интенсивной терапии, где под контролем неинвазивного мониторинга продолжали эту подготовку к операции аналогично группе с левосименданом.

2. Основная (исследуемая группа) – стандартная подготовка к оперативному вмешательству была дополнена в/в инфузией раствора левосимендана (Симдакс, Orion-Pharma, Финляндия). Препарат вводился без нагрузочной дозы. За сутки до операции больных помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили инфузию левосимендана в дозе 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин.

Всем больным проводили премедикацию в палате за 0,5 часа до транспортировки в операционную; вводили дормикум в дозе 0,1 мг/кг в/м.

Индукцию анестезии проводили последовательным введением фентанила (мкг/кг) и пропофола ($1,7 \pm 0,4$ мг/кг). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии (нимбекс – 0,5 мг/кг) под контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40 – 60 отн.ед.). Поддержание анестезии проводили севофлураном (1,0 – 1,2 об%) и фентанилом ($1,8 \pm 0,4$ мкг/кг×ч) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс - $0,04 \pm 0,01$ мг/кг×ч).

Всем пациентам проводили ИВЛ в режиме CMV аппаратом Fabius GS⁺ с интегрированным монитором Infinity M (Dragger, Германия).

Всем больным в режиме on line проводили мониторинг:

1. ЭКГ с подсчетом ЧСС,
2. АД неинвазивным методом,

3. SpO₂ с пульсоксиметрической кривой,
4. объема вдоха/выдоха,
5. FiO₂,
6. EtCO₂,
7. частоты дыхания (ЧД),
8. герметичности дыхательного контура;
9. содержания севофлурана в свежей газовой-нарколотической смеси, в альвеолярном газе и конце выдоха;

Для ЧП-ЭхоКГ использовали аппарат Sonos Agilent 5500 и мультиплановый датчик Omni-2 (Philips). Для определения ФИЛЖ визуализировали поперечное сечение ЛЖ на уровне папиллярных мышц и измеряли конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) и конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ). ФИЛЖ вычисляли по формуле (1):

$$\text{ФИЛЖ} = 100\% \times (\text{КДОЛЖ} - \text{КСОЛЖ}) / \text{КДОЛЖ}, \quad (1)$$

где КДОЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСОЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ.

МОК (минутный объем кровообращения) определяли по формуле (2):

$$\text{УО} \times \text{ЧСС}, \quad (2)$$

где УО – ударный объем.

Для определения времени готовности пациента к переводу из ПИТ в палату общехирургического отделения использовалась модифицированная шкала Aldrete J.A. (1970) [White P.F. et al., 1999].

Решение о возможности выписки из стационара принималось хирургами без участия врачей – анестезиологов-реаниматологов. Минимальный срок пребывания в стационаре соответствовал внутренним нормативам госпиталя; превышение этого срока свидетельствовало о возникновении осложнений. Основными критериями считали: стабильность гемодинамики и сердечного ритма, отсутствие раневой инфекции, повышения температуры, нормализация перистальтики кишечника, способность к самообслуживанию.

Были выделены три этапа исследования:

1. Исход: за 24 часа до начала операции перед инфузией левосимендана;
 2. Индукция: после индукции анестезии до начала операции;
 3. 24 часа п/о: через 24 часа после окончания операции;
- на которых фиксировали значения СИ; ФИЛж. На тех же этапах брали пробу крови для определения содержания NT-proBNP.

Inotropes score определяли как максимальное значение скорости инфузии добутамина в течение анестезии и первых 24 часов послеоперационного периода.

Результаты по промежуточным точкам исследования совпали с ожидаемыми: операция приводила к некоторому снижению ФИЛж и СИ в контрольной группе. В противоположность этому, инфузия левосимендана сопровождалась ростом обсуждаемых показателей на этапе «индукция анестезии» и стабильностью на достигнутом уровне на заключительном этапе исследования. Полученные данные не противоречат наблюдениям Ponschab M. et al. [2008].

Динамика NT-proBNP претерпевала противоположные изменения: в контрольной группе отмечен почти двухкратный рост на послеоперационном этапе,

тогда как в исследуемой группе наблюдалось снижение уровня обсуждаемого показателя, сохраняющееся и через 24 часа после выполнения хирургического вмешательства.

Косвенным свидетельством эффективности препарата явилось уменьшение количества пациентов, нуждавшихся в инотропной поддержке добутамином, а в том случае, если такая потребность все-таки возникала, необходимая доза препарата была существенно ниже, чем в контроле. Post hoc анализ не выявил существенных отличий от описанной картины в подгруппах больных с низкой фракцией изгнания левого желудочка ($\leq 30\%$).

Таким образом, у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка, предоперационная инфузия левосимендана действительно сопровождалась улучшением сократимости миокарда. Однако оставался вопрос, имело ли это хоть какое-нибудь клиническое значение?

Положительный ответ на поставленный вопрос позволяет сделать сокращение сроков госпитализации в ПИТ и время пребывания в стационаре в целом. Основными предикторами удлинения сроков госпитализации явились Inotropes score и отсутствие изменений сократимости миокарда в контрольной группе. В противоположность этому, увеличение ФИлж; СИ и снижение уровня NT-proBNP после инфузии тестируемого препарата, практически гарантировали отсутствие осложнений со стороны сердечно – сосудистой системы и сокращение сроков пребывания в ПИТ и стационаре.

Сильная и средняя отрицательная корреляционная связь изменений ФИлж и NT-proBNP подтверждала тесную взаимосвязь обсуждаемых показателей при проведении обследования [Козлов И.А. и др., 2006; Мороз В.В. и др., 2011].

Нам не удалось показать снижение госпитальной и годовой летальности в группе больных с предоперационным введением левосимендана. Однако, скорее всего, это ложноотрицательный результат, поскольку прослеживается тенденция, указывающая на возможность подобного сценария. Вероятно, дальнейшие исследования и расширение выборки позволят положительно ответить и на этот вопрос.

Нам также не удалось доказать увеличение эффективности левосимендана по мере уменьшения исходной ФИлж, что, однако, скорее является результатом малой выборки, чем истинным отсутствием ожидаемого события. Так что результаты нашего исследования, хотя и не подтверждают, но и не опровергают, высказанное [Landoni G. et al., 2012; Harrison R.W. et al., 2013] мнение о большей эффективности тестируемого препарата в группах с прогрессивно убывающей ФИлж в исходе.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие

Выводы:

1. Предоперационная инфузия левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин пожилым больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка на нашей модели больных привела к увеличению фракции изгнания на 18,8% ($p < 0,01$); сердечного индекса на 10,3% ($p < 0,01$) и снижению содержания в крови NT-proBNP на 25,3% ($p < 0,01$) через 24 ч после начала инфузии препарата. Изменения сохраняются, как минимум, в течение 24 часов после операции.

2. Инфузия левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка снижает сроки пребывания в палате интенсивной терапии на 2 суток (с 3 до 1 суток) и на 3-е суток необходимое время пребывания в стационаре.

3. Основными предикторами удлинения сроков госпитализации в палате интенсивной терапии и в стационаре, 30-дневной и годовой летальности явились Inotropes Score, отсутствие прироста или снижение фракции изгнания левого желудочка, сердечного индекса и увеличение уровня NT-proBNP.

4. Разработан метод профилактики сердечной недостаточности у пожилых больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: в качестве предоперационной подготовки за сутки до предполагаемого некардио-хирургического вмешательства рекомендуется внутривенная инфузия левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин.

Практические рекомендации

Для снижения количества осложнений и уменьшения сроков послеоперационного лечения в палате интенсивной терапии и в стационаре больным с исходно сниженной фракцией изгнания левого желудочка рекомендуется предоперационная подготовка в виде инфузии левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин. Для этого за сутки до операции больной переводится в палату интенсивной терапии, где под контролем неинвазивного мониторинга проводится инфузия левосимендана с указанной скоростью с индивидуальным подбором режима дозирования. Препарат вводится без нагрузочной дозы. Длительность инфузии до 24 часов.

При развитии стойкой гипотензии при введении левосимендана (гипотензия со значением АДср ≤ 60 мм рт. ст. в течение более 15 мин при дозе левосимендана менее 0,05 мкг/кг×мин) требуется введение вазопрессоров (норадреналина) по потребности.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Кичин В.В., Сунгуров В.А., Прокин Е.Г., Мурачев А.С., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Ломиворотов В.В., Марченко Д.В., Лихванцев В.В. Предоперационное применение левосимендана у пациентов пожилого возраста со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в некардиальной хирургии // Материалы XVII Сессии МНОАР 25 марта 2016 г. – С. 32-33.

2. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Инфузия левосимендана у пожилых больных (60 - 75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка улучшает результаты хирургического лечения в некардиальной хирургии // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с междунар. участием «Избранные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии». – Москва.- 2016.

3. Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н., Лихванцев В.В. 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.- Т. 13, № 2.- с. 29-36.

4. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А., Ломиворотов В.В., Марченко Д.Н. Предоперационная профилактика сердечной недостаточности в некардиальной хирургии / **Общая реаниматология.**- 2016.- Т. 12, №3.- с. 48-61.
5. Лихванцев В.В., Убасев Ю.В., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Сунгуров В.А. Инфузия левосимендана у пожилых больных (60 - 75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка улучшает результаты хирургического лечения в некардиальной хирургии // Тезисы XV съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов.- Москва.- 2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД_{сисг} – систолическое артериальное давление
 АД_{ср} – среднее артериальное давление
 АКШ - аортокоронарное шунтирование
 ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация
 ДЛА_{ср} - среднее давление в легочной артерии
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
 КДОЛЖ - конечно-диастолический объём левого желудочка
 КСОЛЖ - конечно-систолический объём левого желудочка
 КФК (МВ) - креатинфосфокиназа (МВ фракция)
 ЛГ - легочная гипертензия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛЖН - левожелудочковая недостаточность
 ЛС – левосимендан
 ЛСС - легочное сосудистое сопротивление
 МНОАР – Московское научное общество анестезиологов и реаниматологов
 МОК – минутный объём кровообращения
 НУП - натрийуретические пептиды
 ОДСН - острая декомпенсированная сердечная недостаточность
 (О)ИМ – (острый) инфаркт миокарда
 ОИТ - отделение интенсивной терапии
 ОКС - острый коронарный синдром
 ОПН – острая почечная недостаточность
 ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
 ОРДС - острый респираторный дистресс синдром
 ОСН - острая сердечная недостаточность
 ПЖН - правожелудочковая недостаточность
 ПИТ - палата интенсивной терапии
 РКИ - рандомизированное клиническое исследование
 РР - разность рисков
 СВ – сердечный выброс
 СИ - сердечный индекс
 СН - сердечная недостаточность
 УО – ударный объём

ФГБНУ «НИИОР» - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского»

ФИлж - фракция изгнания левого желудочка

ФК NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧД – частота дыхания

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимуляция

ЭхоКГ - эхокардиография

AUC (area under curve) - площадь под характеристической кривой диагностического теста.

BIS (bispectral index) - биспектральный индекс активности головного мозга, отражает уровень состояния сознания пациента

BNP - мозговой натрийуретический пептид

Ca - кальций

CMV (от англ. Control Mandatory Ventilation) - режим управляемой искусственной вентиляции легких

dP/dt – скорость нарастания давления в желудочке в начале систолы

EtCO₂ - капнография или капнометрия, измерение содержания углекислого газа в выдыхаемой газовой смеси

FiO₂ - содержание кислорода во вдыхаемой смеси

Guideline – директива, рекомендация

IS (Inotropes score) - необходимая дозировка инотропного препарата

NT – proBNP - N-концевой участок предшественника мозгового натрийуретического пептида

ROC (Receiver Operating Characteristic) – рабочая характеристика приёмника

SpO₂ - сатурация кислорода, измерение оксигенации периферических тканей (от англ. Peripheral oxygen saturation)

SURVIVE – исследование «Выживаемость пациентов с острой сердечной недостаточностью при необходимости внутривенной инотропной поддержки»

TOF - мониторинг нервно-мышечного ответа на электростимуляцию

vs. (versus) – против, в сравнении с