

ФГБНУ «НИИ Общей реаниматологии им. В.

А. Неговского»

Военно-медицинская организация Гопищино



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**

# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Сердечная недостаточность устойчиво связана с тяжёлыми осложнениями и удвоением летальности в некардиальной хирургии [Корниенко А.Н. с соавт., 2011, Pears M. et al., 2012].

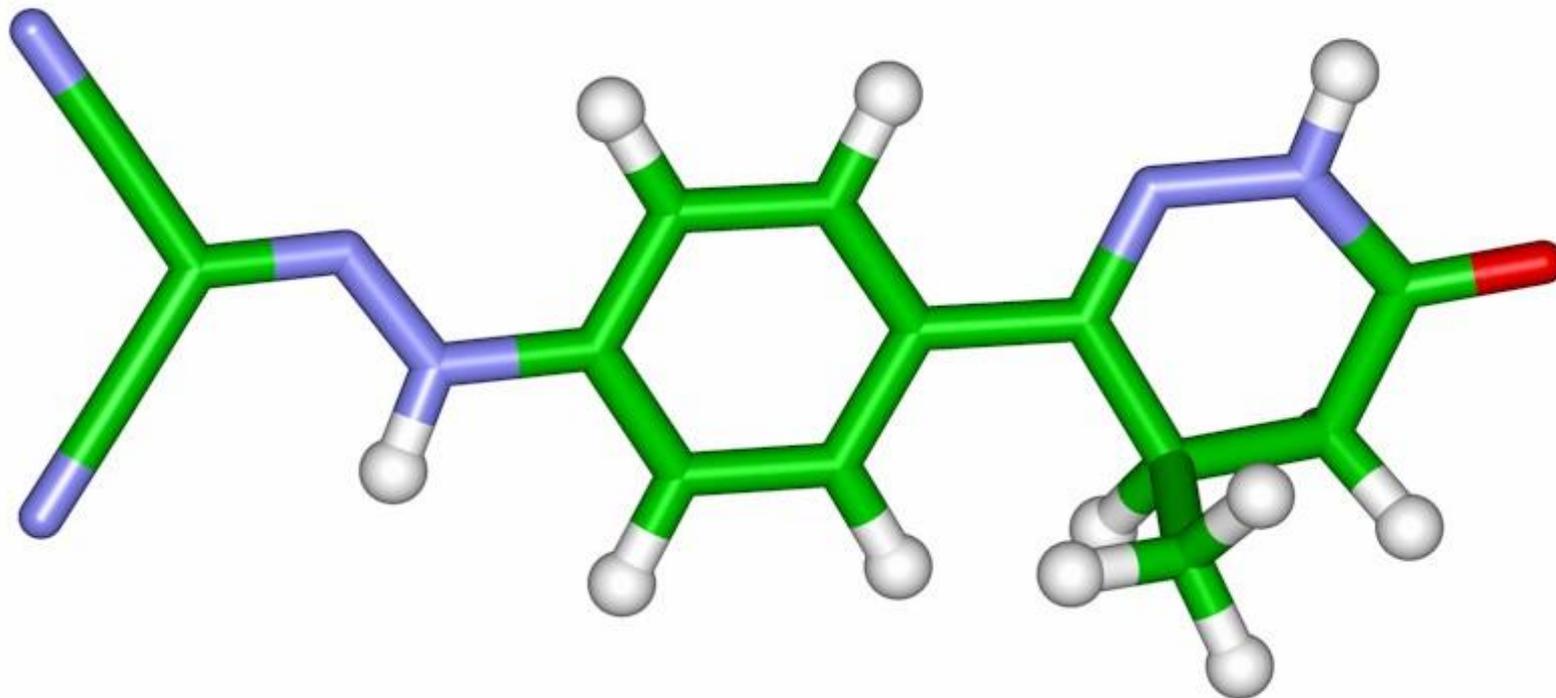
В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию ОСН в периоперационном периоде.

# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ



## Левосимендан (Симдакс®)

Первый в своем классе Сенситайзер Кальция/ $K^+$ <sub>АТФ</sub>  
Активатор (Орион Фарма, Финляндия)



# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ



В настоящее время Левосимендан широко применяется в кардиохирургии: при АКШ [Eriksson H.I. et al., 2009], коррекции клапанных пороков [Lahtinen P. et al., 2011]; различных формах сердечной недостаточности [Parissis J.T. et al., 2006, De Hert S.G. et al., 2007, Ломиворотов В.В. с соавт., 2011].

Опыт использования левосимендана в общей хирургии гораздо скромнее, а данные противоречивее [Katsara-gakis S. et al., 2008-2009; Leppikangas H. et al.,



# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Препарат создавался и был впервые апробирован у больных с хронической сердечной недостаточностью

- Lilleberg J. et al., 1995

У данной категории больных в мультицентровых РКИ была доказана высокая эффективность ЛС

- Follath F, Cleland JG et al., 2002; Packer M., Colucci W. et al., 2013

У больных со сниженной ФИлж основной причиной летальности являются кардиальные осложнения

- Nieminen MS et al., 2006; Мороз В.В., Корниенко А.Н. и др., 2011

Инфузия левосимендана может как минимум уменьшить сроки госпитализации в ПИТ и стационаре, а как максимум снизить и периоперационную летальность

# ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения пожилых больных со сниженной ФИлж при внекардиальных операциях путём профилактики сердечной недостаточности за счёт предоперационного введения левосимендана.

## **Объект и методы исследования**

В госпитале г. Голицыно в 2013 – 2015 гг. по единому протоколу проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности левосимендана для улучшения результатов хирургического лечения у пожилых больных со сниженной (менее 50%) ФИлж при внекардиальных операциях

# Клиническая характеристика больных

Критерии включения	Критерии исключения
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Возраст – &gt;60 лет и &lt;75 лет;</li><li>2. Фракция изгнания левого желудочка &lt; 50%;</li><li>3. Предполагаемая операция: лапароскопическая герниопластика или лапароскопическая холецистэктомия;</li><li>4. Отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев;</li><li>5. Отсутствие некорригированной</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Повторная операция во время пребывания в стационаре;</li><li>2. Отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании;</li><li>3. Мерцательная и/или желудочковые аритмии;</li><li>4. Отсутствие</li></ol>



Consort диаграмма (схема распределения участников) проводимого исследования

# Клиническая характеристика больных

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). Препарат вводился без нагрузочной дозы в течение суток непосредственно перед операцией под контролем неинвазивного мониторинга в ПИТ в дозе 0,05 – 0,1 мкг/кг×мин.

# Общая характеристика больных сравниваемых групп.

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
Сердечный индекс (л/мин*м <sup>2</sup> )	2,9 (2,7; 3,0)	3,0 (2,8; 3,1)	0,02
Периоперационный приём бета-блокаторов (да (%))	<u>33/40</u> (82,5%)	<u>34/41</u> (82,9%)	0,96
Периоперационный приём 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;

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

# Методы исследования

Метод анестезии и тактика ведения раннего послеоперационного периода были идентичны в изучаемых группах. Были выделены три этапа исследования:

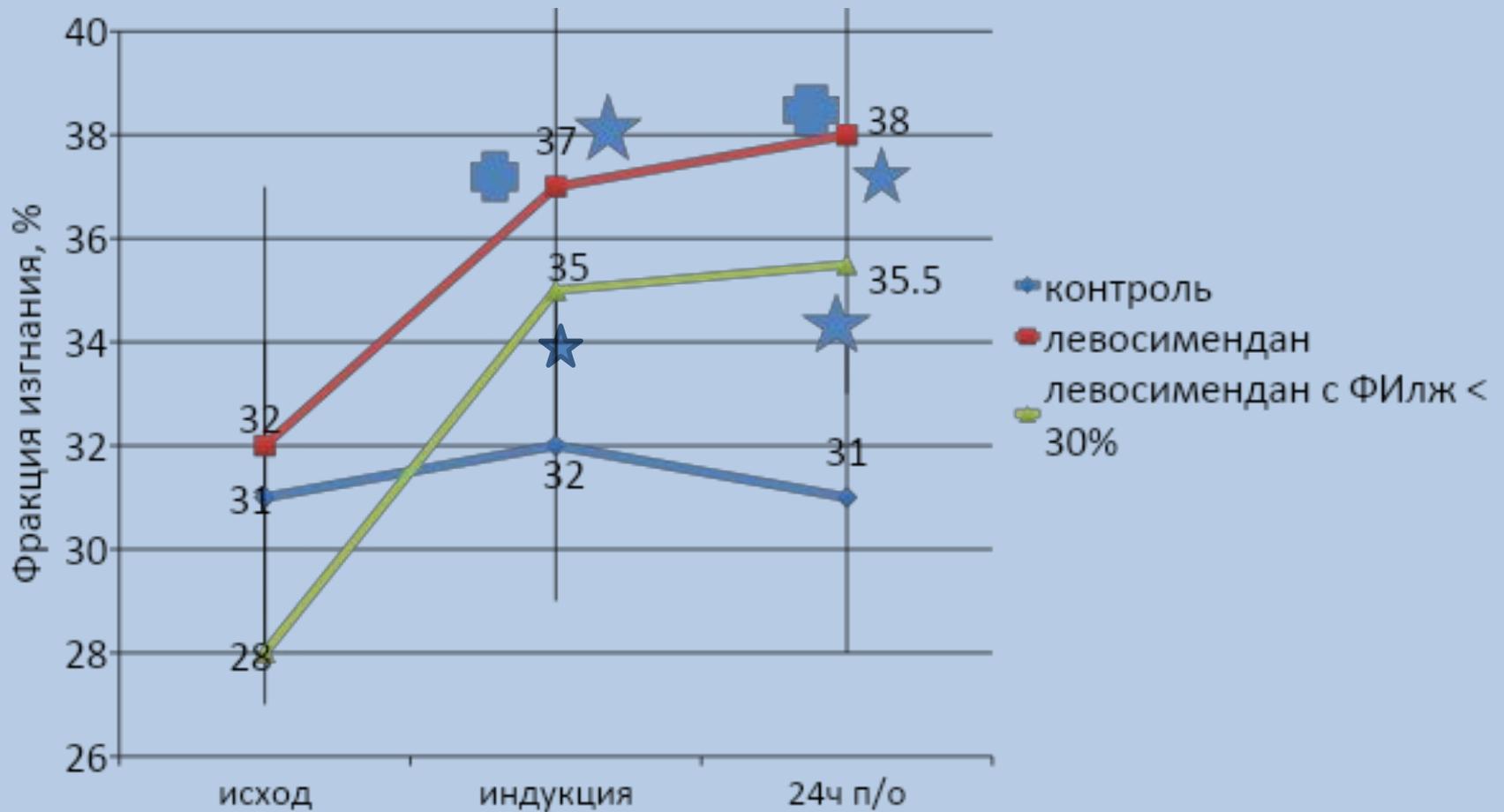
1. Исходный (за 24 часа до начала операции перед инфузией левосимендана),
2. Индукция анестезии,
3. 24 часа после окончания операции,  
- на которых фиксировали значения СИ, ФИлж и NT-proBNP.

Также определяли максимальное значение необходимой скорости инфузии добутамина (Inotropes score) во время анестезии и первых 24 часов послеоперационного периода.

Затем фиксировали необходимое время пребывания в ПИТ и в стационаре, частоту развития ИМ и инсультов в первые 30 суток после операции, 30-дневную и годовую летальность.

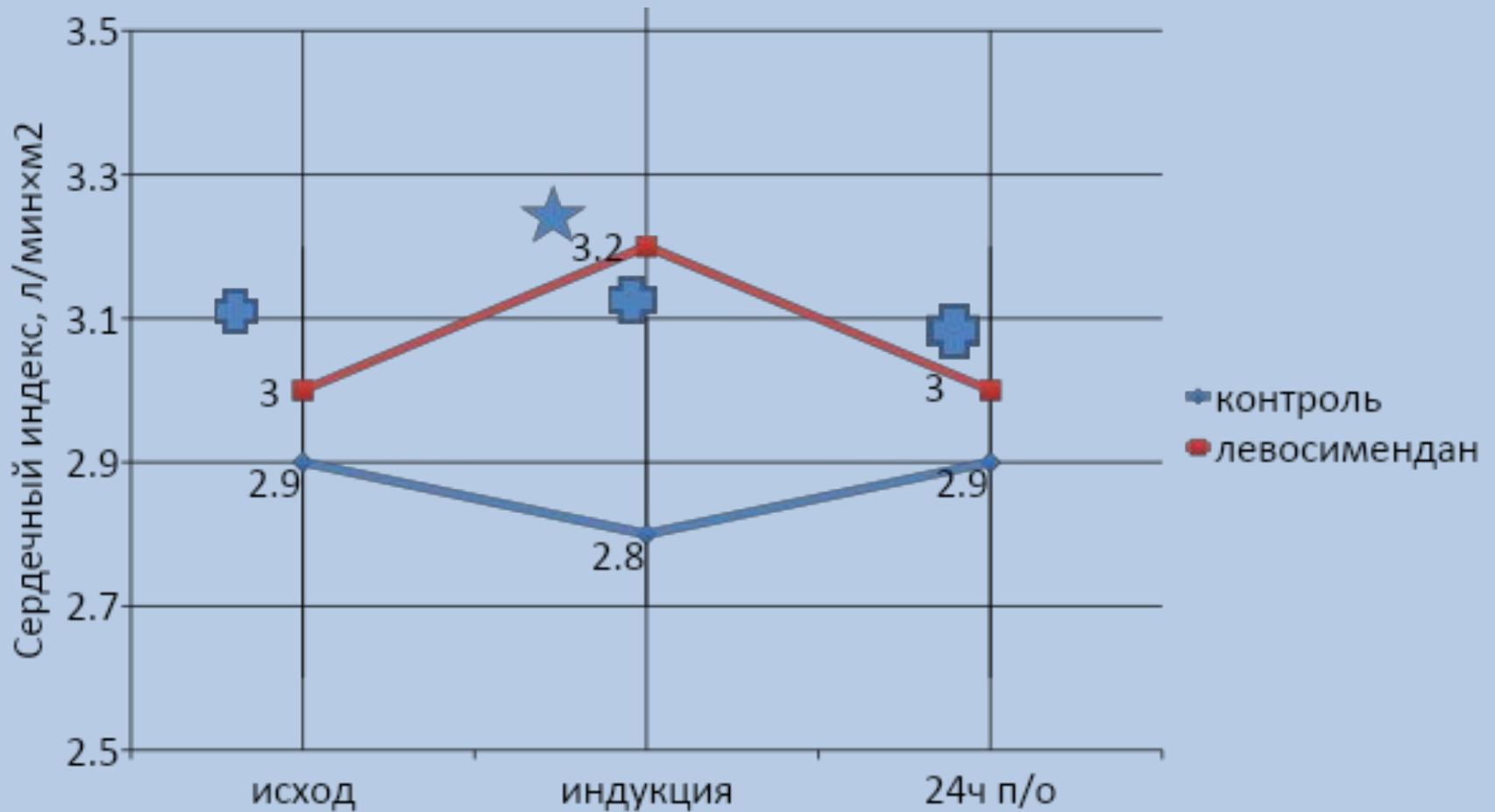
Далее проведён статистический анализ полученных данных.

# ФИлж



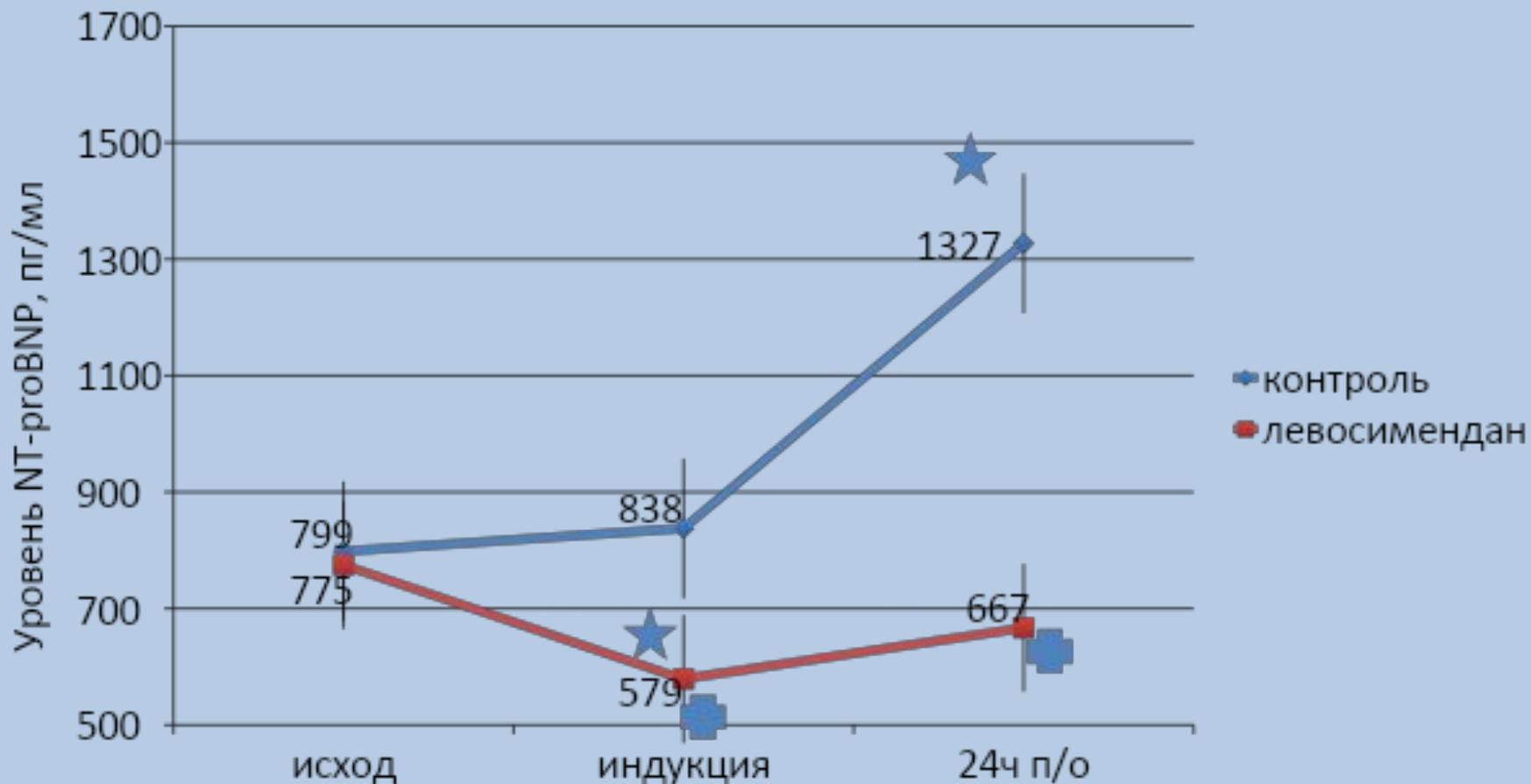
Примечание: знаком★ обозначены значимые отличия по отношению к исходу ( $p < 0,05$ ), знаком■ — по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

# СИ



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

# NT-proBNP

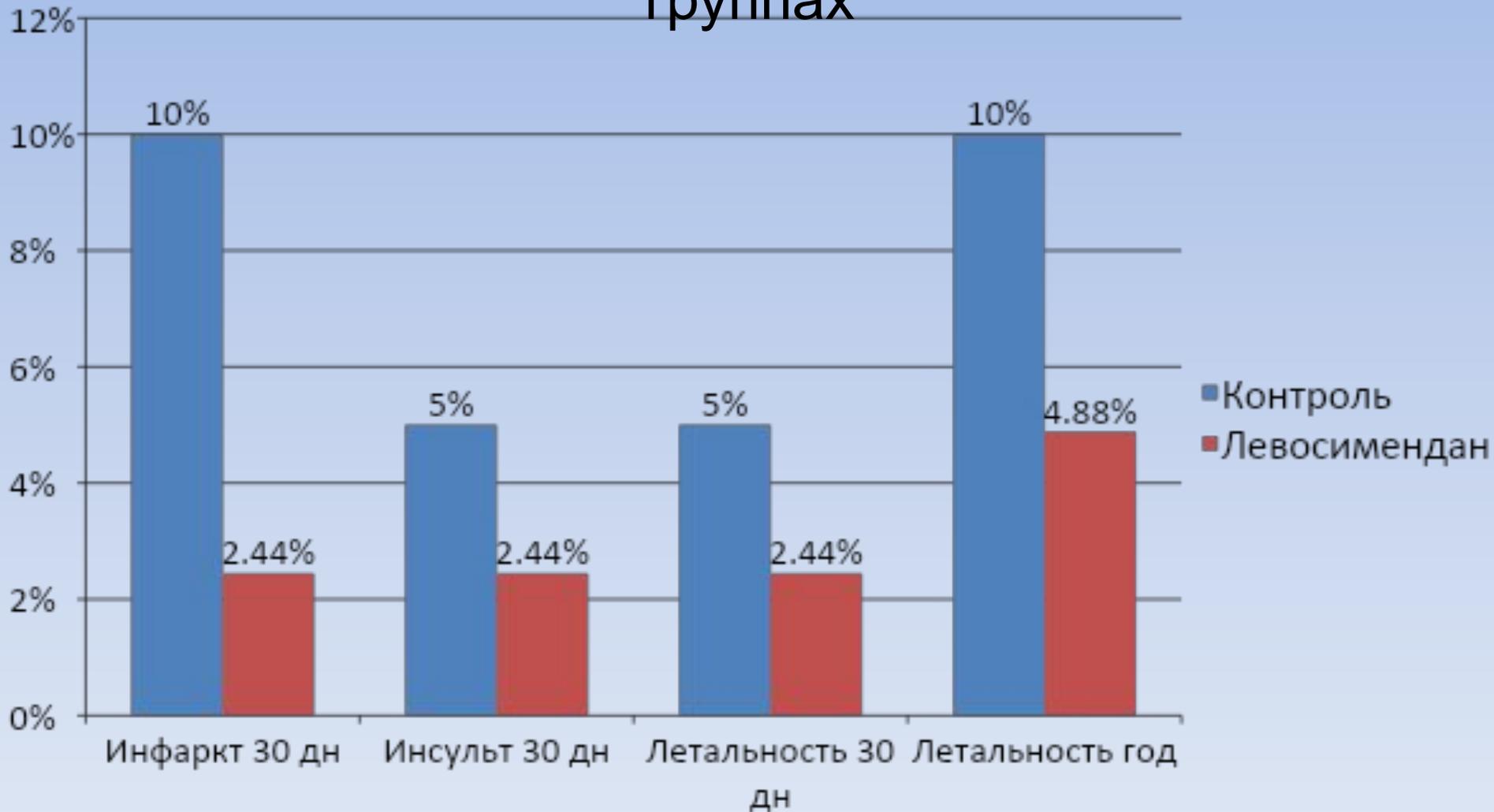


Примечание: знаком ★ обозначены значимые отличия по отношению к исходу ( $p < 0,05$ ), знаком ■ по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

# Показатели послеоперационной летальности и частоты развития серьезных осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых

Показатель	Значение (контроль)	Значение (левосименда н)	Точный критерий Фишера Р
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 п/о	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

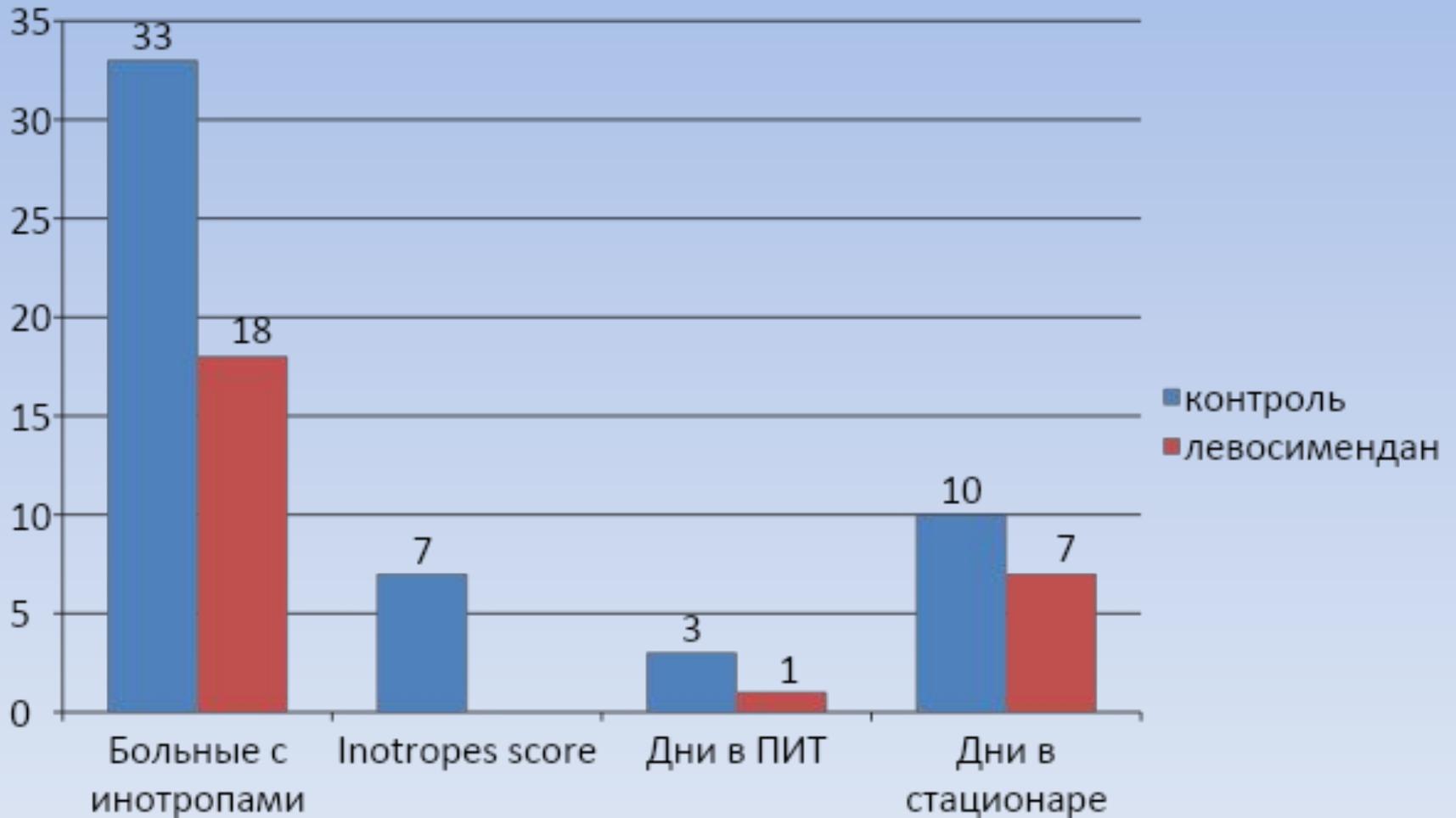
# Показатели послеоперационной летальности и частоты развития серьезных осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых группах



# Некоторые показатели течения периоперационного периода в сравниваемых группах

Показатель	контроль	левосимендан	р	Метод статистическо го анализа.
Больные с инотропами	33/40 (82,5%)	18/41 (43,9%)	0,001	$\chi^2$ (хи-квадрат)
Доза инотропов (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
Госпит., дни	10 [9;11]	7 [7;8]	<0,000001	Mann-Whitney U Test

# Некоторые показатели течения периоперационного периода в сравниваемых группах



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

Показатели	ФИ исх.	ФИ индук.	ФИ 24	nt-proB NP	nt-proB NP инд	nt-proBN P <sub>24</sub>	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	0,7765	0,71800	-0,4925		
ФИ индук	0,81919	1,00000	0,70519	-0,5865	-0,4178	-0,4399	0,77039	0,7277	0,68747	-0,4086	-0,3659	-0,3499
ФИ 24	0,68555	0,70519	1,00000	-0,5811	-0,4601	-0,4801	0,67315	0,6464	0,62272	-0,4470		
NT-proB NP	-0,5457	-0,5865	-0,5811	1,00000	0,73174	0,80669	-0,4074	-0,4561	-0,5405	0,53735		
nt-proBNP	-0,3978	-0,4178	-0,4601	0,73174	1,00000	0,89618			-0,4604	0,40672		
nt-proBNP инд	-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	0,8705	0,71785	-0,4821	-0,3681	-0,4766
СИ индук	0,77654	0,72768	0,64641	-0,4561			0,87049	1,0000	0,69944	-0,3927		-0,3374
СИ 24	0,71800	0,68747	0,62272	-0,5405	-0,4604	-0,5049	0,71785	0,6994	1,00000	-0,6525	-0,4598	-0,5002
Inotropes score	-0,4925	-0,4086	-0,4470	0,53735	0,40672	0,46252	-0,48214	-0,3927	-0,6525	1,00000	0,5863	0,79682
ПИТ, дни		-0,3659					-0,3681		-0,4598	0,58627	1,0000	0,88803
госпит. дни		-0,3499					-0,47658	-0,3374	-0,5002	0,79682	0,8880	1,00000

Цвета : Средняя умеренная корреляция;

Средняя заметная корреляция;

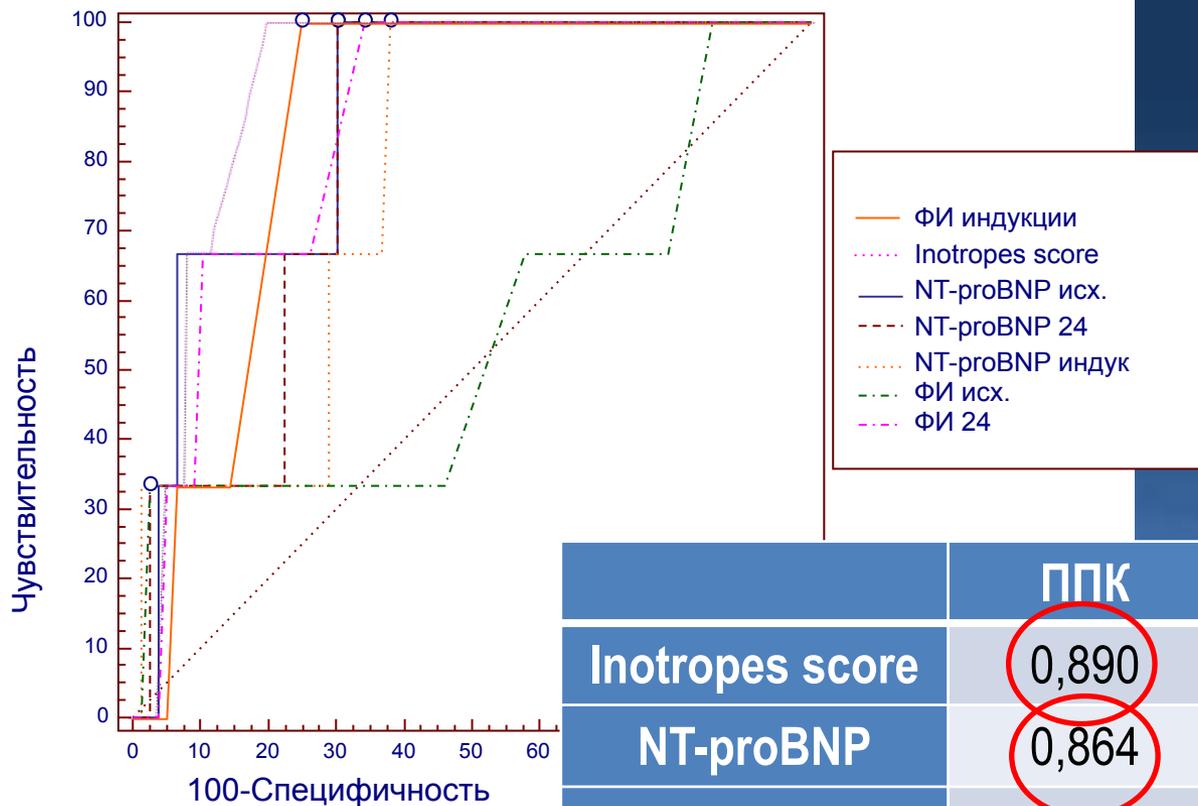
Сильная корреляция.

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

	ФИ	ФИ индук	ФИ 24	nt-pro BNP	nt-proB NP инд	nt-pro BNP <sub>24</sub>	СИ исход	СИ индук	СИ 24	Inotrope s 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
NT-pro BNP	-0,6792	-0,6562	-0,683	1,0000	0,56809	0,5844	-0,542	-0,7212	-0,7381	0,3902	0,36503	
nt-proB NP инд	-0,3342	-0,7769	-0,7498	0,5681	1,00000	0,9529		-0,6116	-0,560	0,74781	0,73179	0,53673
nt-proB NP <sub>24</sub>	-0,3377	-0,8157	-0,8141	0,5844	0,95285	1,0000		-0,6580	-0,624	0,71042	0,69658	0,52885
СИ исход	0,75735	0,4222	0,4527	-0,542			1,0000	0,69249	0,6470			
СИ индук	0,60399	0,7551	0,7596	-0,7212	-0,6116	-0,6580	0,6925	1,0000	0,9061	-0,4301	-0,4537	-0,4104
СИ 24	0,51852	0,7155	0,7542	-0,7381	-0,5600	-0,6237	0,647	0,9061	1,0000	-0,5045	-0,5185	-0,3443
Inotrope s score		-0,6591	-0,6505	0,3902	0,74781	0,7104		-0,4301	-0,504	1,0000	0,97366	0,58635
ПИТ, дни		-0,6327	-0,6126	0,36503	0,73179	0,6966		-0,4537	-0,519	0,97366	1,0000	0,62852
Госпит, дни		-0,4774	-0,4404		0,53673	0,5288		-0,4104	-0,344	0,58635	0,6285	1,0000

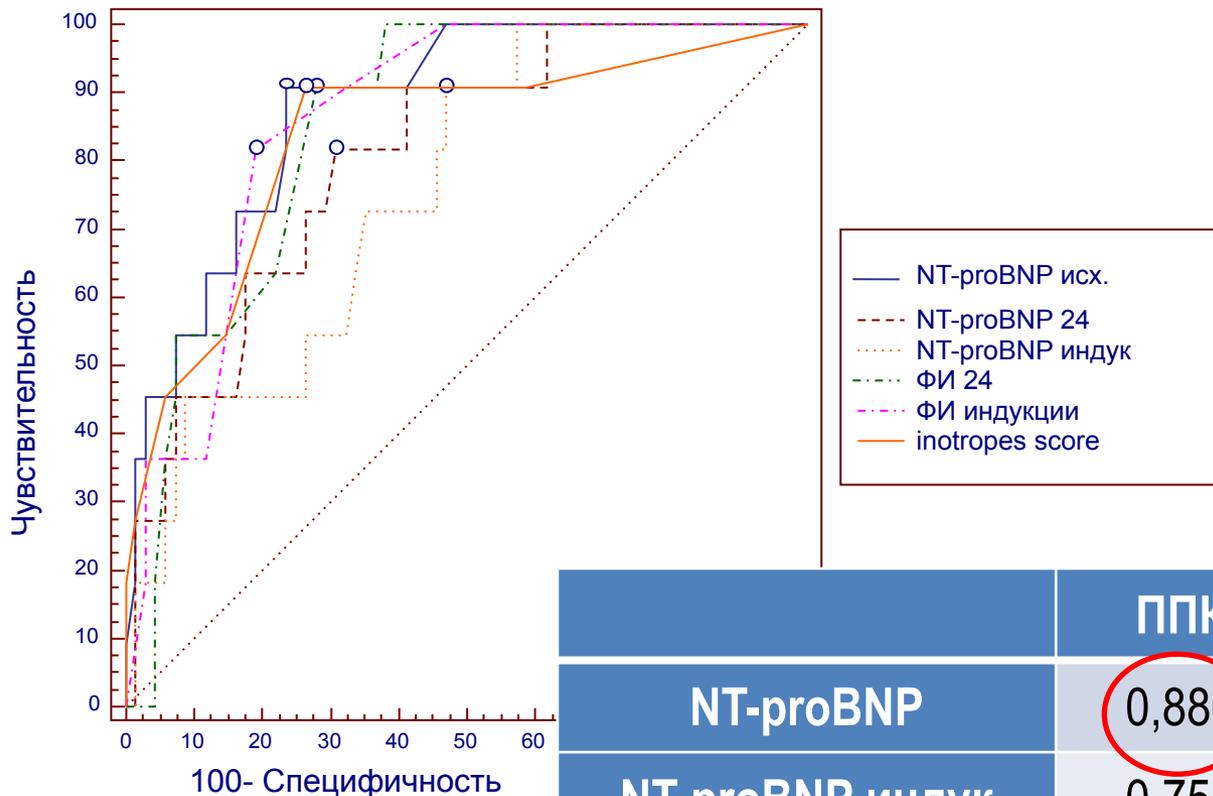
Цвета : Средняя умеренная корреляция; Средняя заметная корреляция;  
Сильная корреляция; Очень сильная корреляция

# ROC – кривые и наиболее значимые предикторы 30-дневной летальности в кумулятивной группе (n=81)



	ППК	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 <sub>инд</sub>	0,774	0,666; 0,861	0,0169
NT-proBNP <sub>24 ч п/о</sub>	0,816	0,713; 0,894	0,0004
ФИ	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

# ROC – кривые и наиболее значимые предикторы годовой летальности в кумулятивной группе (n=81)



	ППК	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

# 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 ФИлж на 18,8% ( $p < 0,01$ ); СИ 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 пожилым больным со сниженной фракцией изгнания левого желудочка снижает сроки пребывания в ПИТ на 2 суток и на 3 суток необходимое время пребывания в стационаре.
3. Основными предикторами удлинения сроков госпитализации, 30-дневной и годовой летальности явились IS, отсутствие прироста или снижение ФИлж и СИ, 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 некардиохирургического вмешательства **рекомендуется** внутривенная инфузия левосимендана со скоростью 0,05 – 0,1 мкг/кг/мин.



**СПАСИБО  
ЗА  
ВНИМАНИЕ!**