

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

В. В. Лихванцев^{1,2}, Ю. В. Убасев³, Ю. В. Скрипкин^{1,2},
Т. С. Забелина¹, В. А. Сунгуров³, В. В. Ломиворотов⁴, Д. Н. Марченко⁵

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владими爾ского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2

³ Главный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности России,
Россия, 143041, Московская область, г. Голицыно, Петровское шоссе, д. 48;

⁴ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России,
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15, к.1

⁵ Городская клиническая больница № 81 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 127644, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Preoperative Prevention of Heart Failure in Noncardiac Surgery

V. V. Likhvantsev^{1,2}, Yu. V. Ubasev³, Yu. V. Skripkin^{1,2},
T. S. Zabelina¹, V. A. Sungurov³, V. V. Lomivorotov⁴, D. N. Marchenko⁵

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute,
61/2, Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25, Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

³ Main Clinical Military Hospital of the Federal Security Service of Russia,
48, Petrovskoe Shosse, Golitsyno, Moscow Region 143041, Russia

⁴ Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia,

15, 1, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk 630055, Russia

⁵ State Clinical Hospital № 81, Department of Health of Moscow,
10, Lobnenskaya Str., Moscow 127644, Russia

Застойная сердечная недостаточность устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности в некардиальной хирургии. В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию развития острой сердечной недостаточности в интраоперационном периоде.

Цель исследования: изучить эффективность предоперационного введения левосимендана для уменьшения смертности и сроков лечения пожилых пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в некардиальной хирургии.

Материалы и методы. Дизайн: мультицентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. Пациенты: 81 пациент, оперированный на органах брюшной полости. Основные конечные точки исследования: в качестве первичных точек были выбраны сроки госпитализации в палате интенсивной терапии и стационаре. Вторичными точками исследования являлись 30-дневная и годовая летальность, частота развития острого инфаркта миокарда и инсульта.

Результаты. Инфузия левосимендана со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка непосредственно перед выполнением хирургического вмешательства снижает сроки пребывания в палате интенсивной терапии на 2 суток и на 3 суток необходимое время пребывания в стационаре. Лучшим соотношением чувствительность/специфичность в плане прогнозирования 30-дневной летальности в кумулятивной группе обладал показатель содержания в крови неактивного участка предшественника мозгового натрийуретического полипептида (NT-proBNP) на этапе «исход» — AUC=0,86 (0,77–0,93) p<0,0001. Из других показателей имеют значение Inotropes score, отсутствие изменений или снижение фракции изгнания левого желудочка и сердечный индекс.

Адрес для корреспонденции:

Юрий Убасев
E-mail: urrygeler13@gmail.com

Correspondence to:

Mr.Yuriy Ubasev
E-mail: urrygeler13@gmail.com

Заключение. Для снижения периоперационной смертности в качестве предоперационной подготовки за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства рекомендуется в/в инфузия левосимендана со скоростью 0,05 мкг/кг/мин – 0,1 мкг/кг/мин пожилым пациентам с низкой фракцией изгнания левого желудочка.

Ключевые слова: Симдакс; левосимендан; сердечная недостаточность; NT-proBNP; некардиальная хирургия

Congestive heart failure is consistently associated with adverse outcomes, and is characterized by a twofold increase in mortality in non-cardiac surgery. In this regard, developing the methods aimed to prevent and treat acute heart failure (AHF) in the intraoperative period remain a challenging problem.

Objective. To evaluate the efficacy of preoperative levosimendan infusion in reduction both mortality and duration of treatment of elderly patients with reduced left ventricular ejection fraction in non-cardiac surgery.

Material and Methods. Design: Multicenter blind randomized placebo-controlled study. Patients: 81 patients operated on abdominal organs. The main endpoint of the study: The length of stay in the Intensive Care Unit (ICU) and at the hospital were chosen as the primary endpoints. The secondary endpoints of the study were 30-day and annual mortality, the rate of acute myocardial infarction and stroke.

Results. Levosimendan infusion at a rate of 0,05 µg/kg/min – 0,1 µg/kg/min to patients with low left ventricular ejection fraction just before the surgery reduced the length of stay in ICU for 2 days and required hospital stay for 3 days. NT-proBNP showed the best ratio of sensitivity/specificity in predicting 30-day mortality in cumulative group: AUC=0,86 (90,77 to 0,93), P<0,0001. From other indicators the most informative were the Inotropes scoring, no change or decrease of a left ventricular ejection fraction, and cardiac index.

Conclusion. To reduce perioperative mortality, the intravenous infusion of levosimendan at a rate of 0,05–0,1 µg/kg/min in elderly patients with low left ventricular ejection fraction is recommended as a preoperative preparation the day before the alleged non-cardiac surgery.

Key words: Simdax; levosimendan; heart failure; NT-proBNP; non-cardiac surgery

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-48-61

Введение

Застойная сердечная недостаточность устойчиво ассоциируется с неблагоприятными исходами и двукратным повышением летальности в некардиальной хирургии [1, 2]. В этой связи особую актуальность приобретают методы, направленные на предупреждение и терапию развития острой сердечной недостаточности в интраоперационном периоде [3, 4].

В настоящее время Симдакс (Левосимендан, Orion-Pharma, Финляндия) — негликозидный инотропный препарат — достаточно широко применяется в кардиальной хирургии. Показана его эффективность у пациентов с низкой фракцией изгнания левого желудочка (ФИлж) при аорто-коронарном шунтировании [5–7], коррекции клапанных пороков [8]; правожелудочковой [9]; левожелудочковой [10, 11] и смешанной [12] формах сердечной недостаточности. 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 симдакса в кардиохирургии и даются некоторые практические рекомендации по работе с препаратом [16].

Имеются сведения, что левосимендан (ЛС) уменьшает летальность и другие неблагоприят-

Introduction

Relevance. Congestive heart failure is consistently associated with adverse outcomes and a two-fold increase in mortality in non-cardiac surgery [1, 2]. In this regard, methods aimed at prevention and treatment of AHF in the intraoperative period are of particular relevance [3, 4].

Currently, Simdax (Levosimendan, Orion-Pharma, Finland) is a non-glycoside inotropic drug, which is widely used in cardiac surgery. Its effectiveness has been shown in patients with low left ventricular ejection fraction (LVEF) in coronary artery bypass grafting [5–7], correction of valvular [8]; right ventricular [9]; left ventricular [10, 11] and mixed [12] forms of heart failure. In 2015, there appeared a document entitled «Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion», summarizing currently available data on the use of Simdax in cardiac surgery and providing some practical advice on working with the drug [13].

There is evidence that levosimendan (LS) reduces mortality and other adverse events in cardiac surgery, and the severity of the effect is greater than lower is the initial LVEF [14, 15].

Ricardo L. Levin et al. argue that in cardiac surgery the treatment of AHF with levosimendan is more effective than dobutamine, norepinephrine and the IABP [16].

ные события в кардиальной хирургии, а выраженность эффекта тем больше, чем ниже исходная ФИ_{лж}. [14, 15].

Ricardo L. Levin с соавт., утверждают, что в кардиохирургии при терапии ОСН левосимендан эффективнее добутамина, норэpineфрина и ВАБК [16].

Опыт использования левосимендана в процессе подготовки и проведения общей анестезии в некардиальной хирургии гораздо скромнее, а данные противоречивее [17, 18].

Тем не менее, можно вспомнить, что препарат создавался и был впервые апробирован у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [19]. И именно у данной категории пациентов в мультицентровых РКИ была впервые показана высокая эффективность ЛС [20, 21]. Таким образом, есть основания полагать, что, коль скоро у пациентов со сниженной ФИ_{лж} основной причиной летальности являются кардиальные осложнения [22, 23], то инфузия левосимендана может ad minimum уменьшить сроки госпитализации в палате интенсивной терапии (ПИТ) и стационаре, а ad maximum снизить и periоперационную летальность.

Гипотеза. Наша гипотеза состояла в том, что предоперационная инфузия левосимендана повысит сократимость миокарда пациентов со сниженной ФИ_{лж}, сократит количество п/о осложнений и уменьшит сроки госпитализации в ПИТ с 3-х суток до 1-х суток, а сроки послеоперационной реабилитации с 11-ти суток до 8 суток.

Материал и методы

Именно эти показатели и были выбраны в качестве конечных точек исследования, промежуточными точками являлись ФИ_{лж}; сердечный индекс (СИ); уровень NT -proBNP как независимого предиктора periоперационных кардиальных осложнений [24, 25], Inotropes Score.

При проведении расчета величины выборки (sample size) была принята во внимание работа В. В. Ломиворотова с соавт. [26] и собственные предварительные данные о длительности пребывания в ПИТ выбранной категории пациентов при отсутствии профилактического применения ЛС. Расчетный размер выборки составил 36 пациентов. Было принято решение проводить исследование до включения в каждую из групп по 40 больных.

В военно-медицинской организации (г. Голицыно) и ГКБ №81 Москвы в 2013–2015 гг. по единому протоколу было проведено мультицентровое рандомизированное, слепое, плацебо контролируемое исследование эффективности применения левосимендана для улучшения результатов хирургического лечения у пожилых пациентов со сниженной (менее 50%) ФИ_{лж} при вне-кардиальных операциях.

Критерии включения/исключения представлены в табл. 1.

В указанный период времени было обследовано 157 больных, соответствовавших критериям включения. Од-

нако включение в исследование было осуществлено 152 больных, из которых 76 – в группу сравнения (placebo), 76 – в группу исследования (levosimendan).

Experience in the use of levosimendan in the preparation and holding of general anesthesia in non-cardiac surgery is more modest, and data are rather contradictory [17, 18]. However, we can remember that the drug was created and tested firstly in patients with chronic heart failure [19]. Precisely in this category of patients a multicentre RCT has demonstrated a high efficacy of levosimendan [20, 21]. Thus, there is reason to believe that as long as the main causes of mortality in patients with reduced LVEF are cardiac complications [22, 23], the levosimendan infusion may, ad minimum, reduce the length of stay in ICU and hospital, and, ad maximum, maydecrease the perioperative mortality.

Hypothesis. Our hypothesis was that preoperative levosimendan infusion would increase myocardial contractility of patients with reduced LVEF, reduce the number of postoperative complications, and decrease the length of stay in the ICU from 3 days to one day and recovery time from 11 days to 8 days.

Materials and Methods

The above mentioned markers were chosen as study endpoints. Intermediate points included LVEF, cardiac index (CI), Inotropes Score and NT-proBNP level as an independent predictor of perioperative cardiac complications [24, 25].

When determining the sample size, a study by V.V. Lomivorotov et al. [26] and our own preliminary data on the length of stay in the ICU of a selected group of patients with no prophylactic use of drugs were considered. Estimated sample size was 36 patients. This is why it has been decided to include 40 patients in each group of patients.

In a military medical organization (Golitsyno) and Municipal clinical hospital №81, Moscow, a single-protocol, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study of the efficacy of levosimendan was organized with the aim to improve the results of surgical treatment in elderly patients with reduced (<50%) LVEF values during extracardiac surgery.

Inclusion/exclusion criteria are presented in Table 1.

157 patients who met the inclusion criteria were examined in the given period of time. The study was randomized with inclusion of 81 patients who signed informed consent (Fig. 1).

Patients were divided into two groups by a shuffle (the envelope method).

1. Control (comparison group): a standard preparation of patients for surgery was supplemented by intravenous (IV) infusion of placebo («Soluvit», the yellow multivitamin solution indistinguishable from levosimendan). The rate of placebo infusion was consistent with levosimendan infusion at a dose of 0.05 mcg/kg/min – 0.1 mcg/kg/min. One day before, the operation patients were admitted to the ICU, where, under the control of non-invasive monitoring, they were receiving an intravenous infusion similarly to patients prescribed with levosimendan.

2. The main (study group) – a standard preparation for surgery had been supplemented by IV infusion of

Таблица 1. Критерии включения/исключения больных в исследование.
Table 1. Criteria for inclusion/exclusion of patients to study.

Criteria	Inclusion	Exclusion
	Age: > 60 years and <75 years; Left ventricular ejection fraction less than or equal to 50%; Intended operation: laparoscopic hernia repair and laparoscopic cholecystectomy; The lack of heart attack or stroke in the previous 6 months; The absence of hypovolemia is not corrected; Systolic Blood Pressure > 120 mm Hg	Reoperation during hospital stay; Refusal to sign informed consent about participation in the study

Примечание. Criteria — критерии; Inclusion — включение; Exclusion — исключение; Age: > 60 years and <75 years — возраст: >60 лет и <75 лет; Left ventricular ejection fraction less than or equal to 50% — фракция изгнания левого желудочка ≤50%; Intended operation: laparoscopic hernia repair and laparoscopic cholecystectomy — предполагаемая операция: лапароскопическая герниопластика и лапароскопическая холецистэктомия; The lack of heart attack or stroke in the previous 6 months — отсутствие инфаркта или инсульта в предшествующие 6 месяцев; The absence of hypovolemia is not corrected — отсутствие некорректированной гиповолемии; Systolic Blood Pressure >120 mm Hg — систолическое артериальное давление в исходе >120 мм рт. ст.; Reoperation during hospital stay — повторная операция во время пребывания в стационаре; Refusal to sign informed consent about participation in the study — отказ подписать информированное согласие об участии в исследовании.

нако в итоге в исследование был рандомизирован 81 пациент, подписавший информированное согласие (рис. 1).

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

1. Контрольная (группа сравнения) — стандартная подготовка к хирургическому вмешательству была дополнена в/в инфузии плацебо «Soluvit» (раствор поливитаминов желтого цвета, неотличимый от левосимендана). Скорость введения плацебо соответствовала инфузии левосимендана в дозе 0,05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин. За сутки до операции пациентов помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили в/в инфузию, аналогично группе больных с левосименданом.

levosimendan solution («Simdaks», Orion-Pharma, Finland). The drug was administered without loading dose. The day before surgery, patients were admitted to the ICU, where, under the control of non-invasive monitoring, the levosimendan infusion was performed at a dose of 0.05 mcg/kg/min — 0.1 mcg/kg/min.

Table 2 shows the comparative characteristics of patients in both groups.

As can be seen from the table, patients of compared groups did not differ by the basic demographic characteristics, gender and age. The important parameters as LVEF, baseline NT-proBNP; the number of patients constantly receiving beta-blockers and aspirin in the perioperative period were also similar in both groups. The only differ-

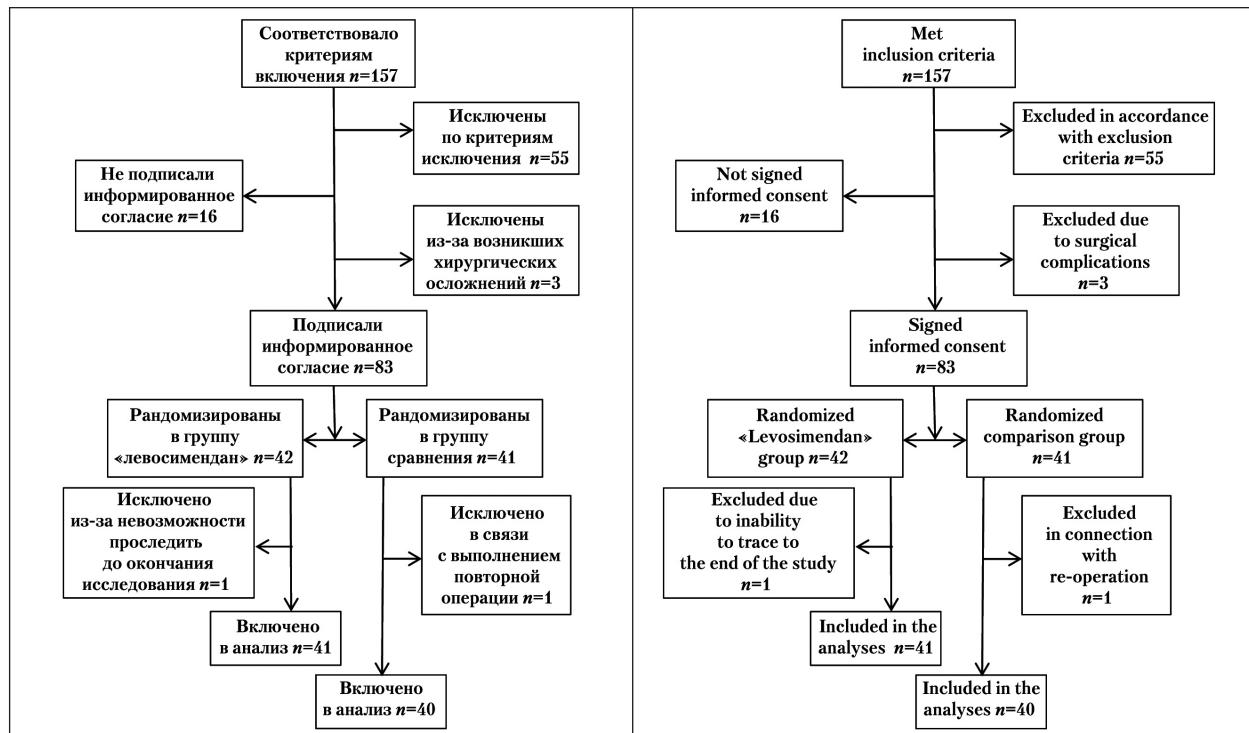


Рис. 1. Consort диаграмма проводимого исследования.
Fig. 1. Consort chart of the study conducted.

Problems of Anesthesiology

Таблица 2. Общая характеристика больных сравниваемых групп.
Table 2. General characteristics of the patients compared groups.

Indicators	Values of indicators in patients groups		<i>P</i>
	Control	Levosimendan	
Number of patients	40	41	
Average age, years	71±3	70±4	0.5
Gender, m/f, (%)	22/40 (55%)	24/41 (58.5%)	0.75
Ejection fraction, %	31 (29; 33)	32 (30; 33)	0.28
NT-proBNP, pg/ml	799 (768; 860)	775 (743; 845)	0.26
CI, l/min•m ²	2.9 (2.7; 3.0)	3.0 (2.9; 3.1)	0.01
Perioperative beta-blockers, yes/%	33/40 (82.5%)	34/41 (82.9%)	0.96
Perioperative aspirin, person/%	36/40 (90%)	37/41 (90.2%)	0.49
Laparoscopic hernia repair, operation/%	17/40 (42.5%)	22/41 (53.7%)	0.92
Laparoscopic cholecystectomy, operation/%	23/40 (57.5%)	19/41 (46.3%)	0.89

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: Indicators — показатели; Values of indicators in patients groups — значения показателей в группах больных; Control — контроль; Levosimendan — левосимендан; Number of patients — число больных; Average age, years — средний возраст, годы; Gender, m/f, (%) — пол, м/ж, (%); Ejection fraction — фракция изгнания левого желудочка ; NT-proBNP, pg/ml — неактивный участок предшественника мозгового натрийуретического полипептида, пг/мл; CI, l/min•m² — сердечный индекс, л/мин•м²; Perioperative beta-blockers, yes/% — периоперационный прием бета-блокаторов, да/%; Perioperative aspirin, person/% — периоперационный прием аспирина (человек/%); Laparoscopic hernia repair, operation/% — лапароскопическая герниопластика, операции/%; Laparoscopic cholecystectomy, operation/% — лапароскопическая холецистэктомия. операции/%. Здесь и в табл. 3: *p* — точный критерий Фишера. Данные представлены как средние со стандартным отклонением, медианы с межквартильным интервалом и доли от общего количества.

Note: NT-proBNP — inactive portion of the precursor of brain natriuretic polypeptide; CI — cardiac index. Here and in Table 3: *P* — significance level by Fisher's exact test. Data are presented as means and standard deviations, or medians and interquartile intervals; percentage of the total is in brackets.

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 пациентов помещали в ПИТ, где под контролем неинвазивного мониторинга проводили инфузию левосимендана в дозе 0,05 мкг/кг/мин — 0,1 мкг/кг/мин.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациентов обеих групп.

Как видно из представленной таблицы, пациенты сравниваемых групп не отличались по основным демографическим показателям — полу и возрасту. Были близки между собой и такие важные исходные показатели, как фракция изгнания левого желудочка, исходный уровень NT-проБНР; количество пациентов, постоянно принимающих бета-блокаторы и аспирин в perioperационном периоде. Единственное отличие обнаружено в значении показателя СИ (2,9 (2,7; 3,0) л/мин•м² в контрольной и 3,0 (2,9; 3,1) л/мин•м² в исследуемой группе; *p*=0,01).

Распределение больных в зависимости от объема оперативного вмешательства представлено на рис. 2.

Все больные, получавшие ВВ в предоперационном периоде, продолжали прием препаратов до дня операции и возобновляли его сразу после снятия ограничений на прием жидкости *per os*. Таким же образом поступали и с аспирином. Прием аспирина старались возобновить в первые 24 часа после операции.

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

Индукцию анестезии проводили последовательным введением фентанила (2 мкг•кг⁻¹) и пропофола (1,7±0,4 мг•кг⁻¹). Интубацию трахеи выполняли на фоне тотальной миоплегии (нимбекс — 0,5 мг•кг⁻¹) под

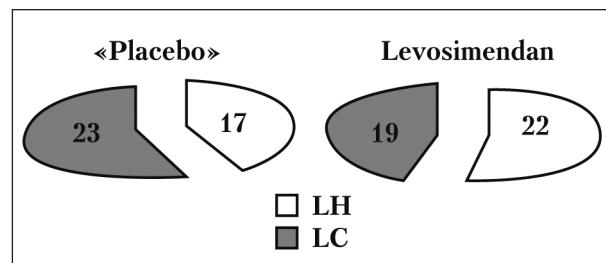


Рис. 2. Распределение больных в группах в зависимости от выполненной операции.

Fig. 2. The distribution of patients in groups depending on the operation.

Примечание. «Placebo» — плацебо; Levosimendan — левосимендан; LH — лапароскопическая герниопластика; LC — лапароскопическая холецистэктомия.

Note. LH — laparoscopic hernia repair; LC — laparoscopic cholecystectomy.

ence found was the values of the CI: 2.9 (2.7; 3.0) l/min•m² in the control group versus 3.0 (2.9; 3.1) l/min•m² in the study group; *P*=0,01.

The distribution of patients depending on the type of surgery is presented in Figure 2.

All patients treated with β-blockers (BB) in the preoperative period continued drug treatment until the day of surgery and resumed receiving BB immediately after the lifting of restrictions on peroral fluid intake. Likewise aspirin was received. Attempts to receiving Aspirin were made during the first 24 hours after surgery.

All patients underwent a standard premedication in the ward 0.5 hours before transportation to the operating room; dormicium was administered intramuscularly at a dose of 0,1 mg/kg.

Induction of anesthesia was performed by sequential administration of fentanyl (2 μg•kg⁻¹) and propofol

контролем TOF (TOF-Watch, Organon, Нидерланды) и мониторинга BIS (40–60 отн. ед.). Поддержание анестезии проводили севофлураном (1,0–1,2 об%) и фентанилом ($1,8 \pm 0,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) на фоне тотальной миоплегии (нимбекс – $0,04 \pm 0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{час}^{-1}$).

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

Всем больным в режиме online проводили мониторинг: ЭКГ с подсчетом ЧСС; АД неинвазивным методом; SpO₂ с пульсоксиметрической кривой; объема вдоха/выдоха; FiO₂; EtCO₂; частоты дыхания; герметичности дыхательного контура; содержания севофлурана в свежей газово-наркотической смеси и конце выдоха.

Для ЧП-ЭхоКГ использовали аппарат Sonos Agilent 5500 и мультиплановый датчик Omni-2 (Philips). В 4-камерной проекции «методом дисков» (Simpson) определяли ФИЛЖ_S, КДОЛЖ и КСОЛЖ. Для определения ФИЛЖ_{TTG} визуализировали попечное сечение ЛЖ на уровне папиллярных мышц при трансгаstralном положении датчика. ФИЛЖ_{TTG} вычисляли по формуле: ФИЛЖ_{TTG} = $100\% * (\text{КДПЛЖ}_{\text{TT}} - \text{КСПЛЖ}_{\text{TT}}) / \text{КДПЛЖ}_{\text{TT}}$, где КДПЛЖ – конечно-диастолическая площадь ЛЖ, КСПЛЖ – конечно-истолическая площадь ЛЖ. МОК (минутный объем кровообращения) определяли по стандартной методике.

Алгоритм управления глубиной анестезии и гемодинамикой

Целевыми показателями были выбраны следующие:

1. BIS – 40–60 ед. Регулировали болясами пропофола (20 мг, при превышении порога в 60 ед.) и увеличением или уменьшением ETanesth.

2. ЧСС – 50–90 уд/мин. При превышении указанных значений и неэффективности инфузионной терапии, подключали дозированную инфузию эсмолола; Если ЧСС снижалась до 50 уд/мин и менее, то использовали повторяющиеся болясы атропина, и (или) проводили временную чреспищеводную ЭКС.

3. АД среднее – 65–90 мм рт. ст. При превышении указанных значений, прежде всего, обращали внимание на BIS (см. пункт 1), и использовали болясы фентанила (50–100 мкг). Если АДср снижалось до уровня менее 65 мм рт. ст., то проводили инфузионную пробу с нагрузкой (боляс 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 АДср ≤ 60 мм рт. ст. в течение более 15 мин при дозе левосимендана менее 0,05 мкг/кг·мин, требующая введения добутамина со скоростью более 7 мкг/кг·мин или норадреналина ($>0,2$ мкг/кг·мин) инфузию препарата прекращали. Больных, тем не менее, анализировали в составе исследуемой группы.

По окончании операции всех пациентов 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, Nycomed (Австрия), который вводили «по требованию» в дозе 0,1 мг/кг в/м. Оценка по визуально – аналоговой шкале «ВАШ» во время пребывания в ПИТ не должна была превышать 3-х баллов.

($1.7 \pm 0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Tracheal intubation was performed on the background of a total muscle relaxation (Nimbex – 0.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) under the control of TOF (TOF-Watch, Organon, Netherlands) and BIS monitoring (40–60 rel. units). Maintenance of anesthesia was performed with sevoflurane (1.0–1.2 vol%) and fentanyl ($1.8 \pm 0.4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) over the total periodic paralysis (Nimbex – $0.04 \pm 0.01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$).

All patients underwent mechanical lung ventilation in a CMV mode with the aid of a Fabius GS+ machine equipped with an integrated Infinity M monitor (Dräger, Germany).

All patients were on-line monitored for the following parameters: ECG heart rate by counting; non-invasive blood pressure; SpO₂ with pulse oximeter curve; inspiratory/expiratory volume; FiO₂; EtCO₂; respiratory rate; tightness of the breathing circuit; sevoflurane content in fresh gas-drug mixture and at the end of expiration.

Device Sonos Agilent 5500 and a multi-sensor Omni-2 (Philips) were used for transesophageal echocardiography. The 4-chamber projection «method drives» (Simpson) determined LV EFS, LV end-diastolic volume and LV end-systolic volume. To determine the Transgastral (TG) LVEF, cross-section of the LV at the level of papillary muscles during transgastral position sensor was visualized. The Transgastral LV EF calculated by the formula:

$\text{LV EFTG} = 100\% * (\text{EDLVATG} - \text{ESLVATG}) / \text{EDLVATG}$, where EDLVA was the end-diastolic left ventricular area and ESLVA was end-systolic left ventricular area. The minute volume of blood circulation was determined by the standard method.

The control algorithm of the depth of anesthesia and hemodynamics.

Targets were chosen as follows:

1. BIS – 40–60 units. Adjusted boluses propofol (20 mg, exceeding the threshold of 60 units) and increasing or decreasing ETanesth.

2. HR – 50–90 beats/min. If these values were exceeded and infusion therapy was inefficient, the infusion of esmolol dosage was initiated. If the heart rate decreased to 50 beats/min or less, the repetitive use of atropine boluses, and (or) a temporary transesophageal pacing were performed.

3. Mean arterial pressure (MAP): 65–90 mm Hg. When exceeding these values, the attention was drawn to BIS (see item 1), and boluses of fentanyl were employed (50 – 100 mcg). If MAP decreased to less than 65 mm Hg, the infusion test was performed with a load (sterofundin bolus of 4 ml/kg); if there was no effect, the infusion of dobutamine was initiated at an initial rate of 5 mcg/kg·min.

4. With the development of persistent hypotension when injecting (at a hypotension with MAP value ≤ 60 mmHg over 15 min at a dose of levosimendan less than $0.05 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}$ that required infusion of dobutamine at a rate of over $7 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ or norepinephrine $>0.2 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$), infusion of the drug was stopped. Patients, however, were tested within the studied group.

After surgery all patients were transferred to the ICU. We used identical tactics of infusion therapy in both groups: Sterofundin an initial rate of 2–5 ml/kg·h.

Analgesia in the postoperative (p/o) period was performed with lornoxicam (Xefocam, Nycomed, Austria), which was administered intramuscularly (i/m)»on

Problems of Anesthesiology

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) [27], 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-х баллов по визуально — аналоговой шкале);
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.

Исследование. Были выделены 3 этапа исследования:

1. Исход: за 24 часа до начала операции перед инфузией левосимендана или плацебо;
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 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 анализировали на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных количественных величин использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением применяли U-критерий Уитни-Манна.

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

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли 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 не-

demand» at a dose of 0.1 mg/kg. Assessment according to visual analog scale during the stay in the ICU should not exceed 3 points.

The assessment of readiness of the patient for transferring from ICU to the general surgery department ward. To determine the readiness of the patient to transfer from ICU to the ward of general surgical department, a modified scale Aldrete J. A. (1970) [27] was employed; the basic principles of the scale are shown below:

1. The patient is fully oriented, correctly calls the name, address, home phone number;
2. The patient raises his head, hands, independently rotates himself in the bed (can move from the bed to a wheelchair);
3. There is no pain (less than 3 points on visual — analogue scale);
4. Nor respiratory disorders, nor alterations of blood circulation are evident;
5. There are no signs of postoperative delirium and/or agitation.

Criteria for discharge from the hospital. The decision on the discharge from hospital was taken by surgeons without the involvement of anesthesiologists-reanimatologists. The minimum stay in the hospital met internal regulations of the hospital; exceeding of this term indicated the occurrence of complications. The main criteria are: stability of hemodynamics and cardiac rhythm, no wound infection, no fever, normalization of intestinal motility, the ability to self-service.

Study.

There were three stages of the study:

1. Initiation: 24 hours before the operation prior to the infusion of levosimendan or placebo;

2. Induction: after induction of anesthesia before the surgery;

3. 24 hour p/o: 24 hours after the operation;

At each stage the values of CI and LVEF were evaluated, and a blood sample was harvested to determine the NT-proBNP.

The required time of staying at ICU and ward, frequencies of myocard infarction and insults in early (up to 30 days) period after the surgery, and 30-day and 1 year lethality were registered.

Inotropes score was defined as the maximum rate of infusion of dobutamine during anesthesia and the first 24 hours post-surgery.

Statistical analysis. Quantitative parameters were analyzed for normal distribution by Lilliefors and Shapiro-Wilk tests. For comparison of normally distributed quantitative variables t- Student test was used. When the distribution of quantitative differed from normal one, Mann-Whitney criterion was used.

To compare qualitative attributes criterion χ^2 (chi-square) and Fisher's exact test were employed.

To analyse the dynamics of parameters that did not follow the normal distribution, rank analysis of variance according to Friedman with a posterior analysis using the paired Wilcoxon test and the Bonferroni correction were employed.

Mean values of normally distributed quantitative parameters were presented by arithmetic means and standard deviation; for variables the distribution of which was differed from the normal one, the median and interquartile range were calculated. Differences were accepted as statistically significant at the level of $P < 0.05$.

Таблица 3. Показатели послеоперационной летальности и частоты развития осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) в сравниваемых группах.**Table 3. Postoperative mortality and the incidence of complications (myocardial infarction and stroke) in compared groups.**

Indicators	Values of indicators in patients groups		P
	Control	Levosimendan	
30-day mortality	2/40 (5%)	1/41 (2.4%)	1.0
Annual mortality	4/40 (10%)	2/41 (4.9%)	0.36
Myocardial infarction within 30 days p/o	4/40 (10%)	1/41 (2.4%)	0.36
Stroke within 30 days p/o	2/40 (5%)	1/41 (2.4%)	1.0

Примечание. 30-day mortality — 30-дневная летальность; Annual mortality — годовая летальность; Myocardial infarction within 30 days p/o — инфаркт миокарда в течение 30 дней после операции; Stroke within 30 days p/o — инсульт в течение 30-ти дней после операции.

Таблица 4. Некоторые показатели течения периоперационного периода в сравниваемых группах.**Table 4. Some indicators of current perioperative period in compared groups.**

Indicators	Values of indicators in patients groups		P	Method of statistical analysis
	Control	Levosimendan		
Inotropes	33/40 (82,5%)	18/41 (43,9%)	0,001	χ^2 (chi-square)
Inotropes score	7 (5; 8)	0 (0; 5)	0,00001	Mann-Whitney U-Test
ICU, days	3 (2; 4)	1 (1; 2)	0,00001	Mann-Whitney U-Test
Days inpatient	10 (9; 11)	7 (7; 8)	0,00000	Mann-Whitney U-Test

Примечание. Inotropes — инотропы. Здесь и в табл. 5: Inotropes score — доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения; ICU, days — среднее время пребывания в палате интенсивной терапии; Days inpatient — среднее время пребывания в стационаре. Method of statistical analysis — метод статистического анализа.

Note. Here and in Table. 5: Inotropes score — dobutamine dose required to maintain effective blood circulation; ICU, days — average stay in intensive care unit.

нормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом.

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

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

Результаты и обсуждение

Влияние инфузии левосимендана на показатели летальности и время госпитализации.

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

Число больных, нуждавшихся в инотропной поддержке в интра- и ближайшем послеоперационном периоде, было заметно ниже в исследуемой группе (табл. 4).

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 сердечно-гого 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 количество таких пациентов было почти в два раза меньше, и IS значительно ниже.

The calculations were performed with the aid of the program Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.) and MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Results and Discussion

Effect of levosimendan infusion on mortality rates and hospitalization time. Analysis showed no statistically significant intergroup differences in 30-day and annual mortality (Table 3).

Table 4 demonstrates that the number of patients required an inotropic support during the intra- and immediate postoperative period was significantly lower in the study group compared to the control group.

It was shown that the dobutamine dose required to maintain an effective blood circulation differed significantly: in the control group it was 7 (5; 8) $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$, whereas in the study group no dobutamin required, 0 (0; 5) $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ($P<0,001$). Importantly, to ensure adequate cardiac output and tissue perfusion in the control group, 33 of 40 patients required infusion of dobutamine at an average rate of 7 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$. In the group with pre-infusion of levosimendan the number of such patients was almost twice smaller and IS values were significantly lower.

Development or decompensation of a heart failure (according to previous study on the dynamics of

Problems of Anesthesiology

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

Table 5. Predictors of prolongation of hospitalization in the control group (correlation coefficients with $P<0.05$).

	EF	EF induc	EF 24	BNP	BNP induc	BNP 24	CI source	CI induc	CI 24	Inotropes score	ICU days	Days inpatient
EFori	1.00	<u>0.82</u>	0.69	-0.55	-0.40	-0.42	<u>0.83</u>	<u>0.78</u>	<u>0.72</u>	-0.49		
EF induct	<u>0.82</u>	1.00	<u>0.71</u>	-0.59	-0.42	-0.44	<u>0.77</u>	<u>0.73</u>	0.69	-0.41	-0.37	-0.35
EF 24	0.69	<u>0.71</u>	1.00	-0.58	-0.46	-0.48	0.67	0.65	<u>0.62</u>	-0.45		
BNPori	-0.55	-0.59	-0.58	1.00	<u>0.73</u>	<u>0.81</u>	-0.41	-0.46	-0.54	0.54		
BNP induc	-0.40	-0.42	-0.46	<u>0.73</u>	1.00	<u>0.90</u>			-0.46	0.41		
BNP 24	-0.42	-0.44	-0.48	<u>0.81</u>	<u>0.90</u>	1.00			-0.50	0.46		
CI ori	<u>0.83</u>	<u>0.77</u>	0.67	-0.41			1.00	<u>0.87</u>	<u>0.72</u>	-0.48	-0.37	-0.48
CI induct	<u>0.78</u>	<u>0.73</u>	0.65	-0.46			<u>0.87</u>	1.00	0.70	-0.39	-0.34	
CI 24	<u>0.72</u>	0.69	0.62	-0.54	-0.46	-0.50	<u>0.72</u>	0.70	1.00	-0.65	-0.46	-0.50
Inotropes score	-0.49	-0.41	-0.45	<u>0.54</u>	0.41	0.46	-0.48	-0.39	-0.65	1.00	0.59	<u>0.80</u>
ICU days							-0.37		-0.46	0.59	1.00	<u>0.89</u>
Days inpatient							-0.48	-0.34	-0.50	<u>0.80</u>	<u>0.89</u>	1.00

Примечание. Этапы: ori — «исходно»; induct — «индукция»; 24 — «24 часа после операции»; EF — фракция изгнания на вышеуказанных этапах; BNP — содержание NT-proBNP на вышеуказанных этапах; CI — сердечный индекс на вышеуказанных этапах. Шрифт: Средняя умеренная корреляция; Средняя заметная корреляция; Сильная корреляция.

Note: Stages: ori — originally; induct — «Induction»; 24 — «24 hours after surgery»; EF — ejection fraction on the above stages; BNP — NT-proBNP level in the above-mentioned stages; CI — cardiac index in the above-mentioned stages. Type style: Average moderate correlation; Noticeable average correlation; The strong correlation.

Развитие или декомпенсация сердечной недостаточности (по данным динамики ФИлж, СИ и содержания NT-proBNP [см. с. 54]) послужили основной причиной продленного пребывания в ПИТ и стационаре пациентов 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) корреляционная связь времени пребывания в ПИТ установлена с дозой инотропных препаратов, используемых в perioperative 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} ($r=-0,46$; $p<0,05$).

Эти же показатели служили предикторами продленной госпитализации пациентов обсуждаемой группы (табл. 5).

Заслуживает внимания средняя отрицательная корреляционная связь NT-proBNP и ФИлж (табл. 5), что подтверждает известное мнение о взаимозаменяемости обсуждаемых показателей при выработке суждений о наличии и степени выраженности сердечной недостаточности.

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

Сильная корреляционная связь времени госпитализации в ПИТ отмечена с уровнем NT-proBNP на этапе индукции анестезии ($r=0,73$;

LVEF, CI and content of NT-proBNP) were the main reasons for a prolonged stay in ICU and hospital for patients from the control group (Table 4). Therefore, patients staying in ICU was 3 (2; 4) days for the control group, and 1 (1; 2) day for the study group, whereas the hospital staying was 10 (9; 11) days (for control group) and 7 (7; 8) days (study group).

Identifying predictors of prolongation of hospitalization. In control group, a moderate positive correlation between the length of stay in the ICU and a dose of inotropic drugs used in the perioperative period (IS) was established: $r=0,59$; $P<0,05$). Moderate negative correlation coefficients were determined for length of ICU stay and following parameters:

- EF_{induction} ($r=-0,37$; $P<0,05$);
- CI_{source} ($r=-0,37$; $P<0,05$);
- CI_{24 hours p/o} ($r=-0,46$; $P<0,05$).

These parameters might serve as predictors of prolonged hospitalization of patients from the control group (Table 5).

Moderate negative correlation between NT-proBNP and LVEF (Table 5) deserves attention since it confirms the well-known opinion on the interchangeability of parameters when making judgments about the presence and severity of heart failure.

In the study group a very strong correlation between the duration of staying in the ICU and the index «inotropes score» was revealed: $r=0,97$; $P<0,05$.

A strong correlation coefficient between the longevity of hospitalization at the ICU and NT-proBNP level at the stage of induction of anesthesia ($r=0,73$; $P<0,05$), whereas the correlation coefficients of longevity of ICU stay and LVEF during the «induction» or «24 hours p/o» and CI_{24 h p/o} were of moderate values.

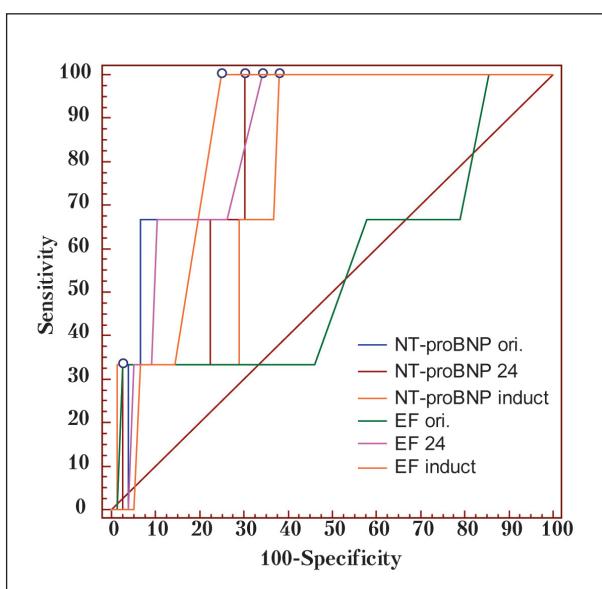


Рис. 3. ROC – кривые для 30-дневной летальности в кумулятивной группе ($n=81$).

Fig. 3. ROC curves of 30-day mortality in the cumulative group ($n=81$).

Примечание: Здесь и для рис. 4: Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; Этапы: ori — «исходно»; 24 — «24 часа после операции»; induct — «индукция»; NT-proBNP — содержание на вышеуказанных этапах; EF — фракция изгнания на вышеуказанных этапах.

Note: For Fig 3. 4: Stages: ori — originally; induct — «Induction»; 24 — «24 hours after surgery»; NT-proBNP level in the above-mentioned stages; EF — ejection fraction on the above stages.

$p<0,05$); средней степени с ФИлж на этапах «индукция» и «24 часа п/о» и СИ₂₄ часа п/о.

Те же предикторы определяли и продолжительность госпитализации.

Предикторы 30-ти дневной и годовой летальности. Одним из лучших соотношений чувствительность/специфичность в плане прогнозирования 30-ти дневной летальности в кумулятивной группе обладал показатель «NT-proBNP» на этапе «исход» — AUC=0,86 [0,77 to 0,93] $p<0,0001$ (рис. 3).

Несколько меньшей прогностической значимостью обладали такие показатели, как NT-proBNP_{24 часа} (AUC=0,82 [0,71; 0,89]; $p=0,0004$) и NT-proBNP_{индукия} (AUC=0,77 [0,67; 0,86]; $p=0,02$).

Однако наибольшей прогностической ценностью обладал показатель «Inotropes Score» (AUC=0,89 [0,80; 0,95]; $p<0,0001$).

Те же показатели сохраняли свое значение и при анализе годовой летальности (рис. 4).

Однако в данном случае наибольшей прогностической ценностью обладал критерий «NT-proBNP исход»: AUC=0,88 [0,79; 0,94]; $p<0,0001$.

Разделение больных на группы «левосимендан» и «контроль» оставляло в силе прогностическое значение описанных параметров для кумулятивной группы.

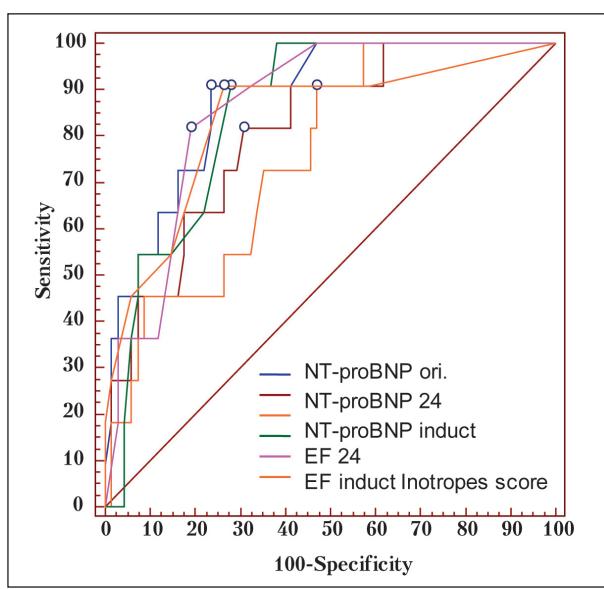


Рис. 4. ROC – кривые годовой летальности в кумулятивной группе ($n=81$).

Fig. 4. ROC curves of annual mortality in the cumulative group ($n=81$).

Примечание: Intropes score — доза добутамина, необходимая для поддержания эффективного кровообращения.

The same predictors determined the duration of hospitalization.

Predictors of 30-day and annual mortality.

The best sensitivity/specificity ratio in predicting 30-day mortality in the cumulative group had an indicator of «NT-proBNP» at an «initial stage»: AUC=0.86 (range 0.77–0.93, $P<0.0001$).

A lesser prognostic value had such indicators as NT-proBNP_{24 hours} (AUC=0.82 [0.71; 0.89]; $P=0.0004$) and NT-proBNP_{induction} (AUC=0.77 [0.67; 0.86]; $P=0.02$).

The most predictive value, however, had the indicator «Inotropes Score» (AUC=0.89 [0.80; 0.95]; $P<0.0001$).

The same indicators retained their values when the annual mortality was analyzed.

However, in this case the highest predictive value had the criterion «NT-proBNP at initial»: AUC=0.88 [0.79; 0.94]; $P<0.0001$.

Dividing the patients into groups «levosimendan» and «control» upholds the prognostic significance of the described parameters for the cumulative group.

Further analysis in «levosimendan» group identified two subgroups:

(a) with a reduced left ventricular ejection fraction ($0.3 < \text{LVEF} < 0.5$), 28 patients;

(b) with a low left ventricular ejection fraction ($\text{LVEF} \leq 0.3$), 13 patients.

Post-hoc analysis showed that the levosimendan infusion in patients with $\text{EF} \leq 30\%$ reduced NT-proBNP by 76.9% (10/13), whereas the same proce-

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

- со сниженной фракцией изгнания левого желудочка ($0,3 < \text{ФИ}_{лж} < 0,5$) — 28 пациентов и
- с низкой фракцией изгнания левого желудочка ($\text{ФИ}_{лж} < 0,3$) — 13 пациентов.

Post-hoc анализ показал, что введение левосимендана при $\text{ФИ} \leq 30$ снижало NT-proBNP на 76,9% (10/13), а при $\text{ФИ} > 30$ только на 53,6% (15/28). Разница незначима ($p=0,29$). Хотя тенденция прослеживается: левосимендан тем эффективнее, чем ниже исходная фракция левого желудочка.

И еще одно интересное наблюдение:

- если левосимендан был эффективен, т.е. при снижении NT-proBNP, годовая смертность составила 0% (0/23), тогда как в подгруппе без снижения NT-proBNP годовая смертность — 11,7% (2/17) ($p=0,06$). Опять тенденция, не подтвержденная статистически, скорее всего, из-за недостаточной выборки.

Итак, в данном исследовании показано, что предоперационная подготовка с использованием левосимендана у пожилых пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка уменьшает необходимые сроки пребывания пациентов в ПИТ и укорачивает сроки госпитализации.

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

Нам также не удалось доказать увеличение эффективности левосимендана по мере уменьшения исходной $\text{ФИ}_{лж}$, 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 [14, 15] мнение о большей эффективности тестируемого препарата в группах с прогрессивно убывающей $\text{ФИ}_{лж}$ в исходе.

Ограничения. Исследование проведено в небольшой выборке, что обусловлено рядом причин, среди которых ограниченное количество больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка в госпитале и участие в проводимом исследовании всего двух центров.

Данные обстоятельства накладывают ряд ограничений: результатам, имеющим статистическую значимость, по-видимому, стоит доверять, тогда как, видимая «на глаз» тенденция, не подтвержденная статистическим анализом, скорее всего, не говорит об отсутствии закономерности.

dure performed in patients with $\text{EF} > 30$ resulted in decrease of values only by 53,6% (15/28). The difference was not significant ($P=0,29$). Therefore, levosimendan has a trend to be more effective when the initial fraction of the left ventricle is lower.

Another interesting observation was revealed by the study:

- if levosimendan was effective (at lowered NT-proBNP levels), the annual mortality was 0% (0/23), whereas in the subgroup without decrease of NT-proBNP the annual mortality was 11,7% (2/17) ($P=0,06$). Again, the data revealed a trend, although not statistically confirmed that most likely stem from an insufficient sampling.

Therefore, this study shows that preoperative preparation using levosimendan in elderly patients with reduced left ventricular ejection fraction decreases the required length of stay of patients in the ICU, and shortens the period of hospitalization.

We failed to show a reduction in in-hospital and annual mortality in patients with preoperative injection of levosimendan. However, it is most likely false negative, since there is a clear tendency indicating the possibility of such a scenario. Probably, further studies and expansion of number of patients will allow to answer positively to this question.

We also failed to show an increase in the efficiency of levosimendan with decreasing the initial LVEF, which, however, was rather a result of insufficient number of patients than a true lack of an expected event. Therefore, the results of our study, although not confirm but also not deny, the expressed views [14, 15] that the drug is more effective in those patients that possess progressively decreasing initial LVEF values.

Limitations. The study was performed with a relatively small sample, which is due to several reasons including the limited number of patients with reduced left ventricular ejection fraction in the hospital and participation in the ongoing study of only two centers.

These circumstances impose a number of limitations: the statistically significant results, apparently, worth of a trust, whereas visible «by eye» trend, which has not been confirmed by statistics, most likely, does not provide evidence for the absence of regularity. Further research is needed, perhaps, in a much expanded format to confirm the clinical significance of detected trends.

Conclusion

The results suggest:

1. Levosimendan infusion at a rate of 0,05 mcg/kg/min — 0,1 mcg/kg/min to patients with low left ventricular ejection fraction immediately prior to surgery reduces the length of stay in the ICU for 2 days and the required staying at the hospital for 3 days.

Требуются дальнейшие исследования, возможно, в значительно расширенном составе для подтверждения клинической значимости обнаруженных тенденций.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Инфузия левосимендана со скоростью 0,05–0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изgnания левого желудочка непосредственно перед выполнением хирургического вмешательства снижает сроки пребывания в ПИТ на 2 суток и на 3 суток необходимое время пребывания в стационаре.

2. Основными предикторами удлинения сроков госпитализации у пациентов обеих групп явились IS, отсутствие изменений или снижение ФИ_{лж}; СИ и увеличение уровня NT-proBNP.

3. Для снижения периоперационной смертности в качестве предоперационной подготовки

Литература

1. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P., Pelosi P., Metnitz P., Spies C., Vallet B., Vincent J.L., Hoeft A., Rhodes A.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9847): 1059–1065. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61148-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61148-9). PMID: 22998715
2. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 57–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57>
3. Лихванцев В.В., Скрипкин Ю.В., Гребенников О.А. Изучение клинической значимости анестетического прекондиционирования (открытая база данных). *Общая реаниматология.* 2014; 10 (4): 82–85. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85>
4. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Карпун Н.А. Оптимизация мониторинга гемодинамики больных с тяжелой внебольничной пневмонией. *Общая реаниматология.* 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>
5. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J., Heikkilä L., Kuitunen A., Lehtonen L., Verkkala K., Mattila S., Salmenperä M. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (4): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0806>. PMID: 9597417
6. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Guaraccino F., Pellegrini F., Pietropaoli P., Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (2): 198–204. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen367>. PMID: 19151048
7. Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkilä L.O., Kivikko M., Laine M., Leino K.A., Kuitunen A.H., Kuttilla K.T., Peräkylä T.K., Sarapohja T., Suojaranta-Ylinen R.T., Valtonen M., Salmenperä M.T. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (2): 448–454. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.029>. PMID: 19161758
8. Lahtinen P., Pitkänen O., Pöllönen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo – controlled trial. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (10): 2263–2270. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227b97>. PMID: 21666445
9. Parissis J.T., Paraskevaidis I., Bistola V., Farmakis D., Panou F., Kourea K., Nikolaou M., Filippatos G., Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (11): 1489–1492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.052>. PMID: 17126656
10. De Hert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (5): 643–649. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq310>. PMID: 20407000
11. The main predictors of prolongation of hospitalization of patients in both groups were Inotropes score, no change or a decrease in LVEF; CI and the increase in the level of NT-proBNP.
12. To reduce the perioperative mortality as a pre-operative preparation the day before the alleged non-cardiac surgery, the i/v levosimendan infusion is recommended at a rate of 0,05 mcg/kg /min – 0,1 mcg/kg/min in patients with low left ventricular ejection fraction.
13. Conflict of interest. Likhvantsev V.V. is a lecturer of the company Orion-Pharma (Finland).

за сутки до предполагаемого некардиохирургического вмешательства рекомендуется в/в инфузия левосимендана со скоростью 0,05 мкг/кг/мин – 0,1 мкг/кг/мин пациентам с низкой фракцией изgnания левого желудочка.

Конфликт интересов. Лихванцев В. В. является лектором компании Orion-Pharma (Финляндия).

References

1. Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P., Pelosi P., Metnitz P., Spies C., Vallet B., Vincent J.L., Hoeft A., Rhodes A.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9847): 1059–1065. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61148-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61148-9). PMID: 22998715
2. Kornienko A.N., Dobrushina O.R., Zinina E.P. Profilaktika kardialnykh oslozhnenii vneserdechnykh operatsii. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Prevention of cardiac complications of extracardiac surgery. *General Reanimatology.*] 2011; 7 (5): 57–66. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57>. [In Russ.]
3. Likhvantsev V.V., Skripkin Y.V., Grebenchikov O.A. Izuchenie klinicheskoi znachimosti anesteticheskogo prekonditionirovaniya (otkrytaya baza dannyykh). *Obshchaya Reanimatologiya.* [Investigation of the clinical value of anesthetic preconditioning (an openaccess database). *General Reanimatology.*] 2014; 10 (4): 82–85. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-82-85>. [In Russ.]
4. Avdeikin S.N., Tyurin I.N., Karpun N.A. Optimizatsiya monitoringa gemonidamiki bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Efficiency of transpulmonary thermodilution in the optimization of intensive treatment in patients with severe nosocomial pneumonia. *General Reanimatology.*] 2015; 11 (2): 18–24. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-2-18-24>. [In Russ.]
5. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J., Heikkilä L., Kuitunen A., Lehtonen L., Verkkala K., Mattila S., Salmenperä M. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (4): 660–668. <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0806>. PMID: 9597417
6. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D., Guaraccino F., Pellegrini F., Pietropaoli P., Singer M. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (2): 198–204. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen367>. PMID: 19151048
7. Eriksson H.I., Jalonen J.R., Heikkilä L.O., Kivikko M., Laine M., Leino K.A., Kuitunen A.H., Kuttilla K.T., Peräkylä T.K., Sarapohja T., Suojaranta-Ylinen R.T., Valtonen M., Salmenperä M.T. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87 (2): 448–454. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.10.029>. PMID: 19161758
8. Lahtinen P., Pitkänen O., Pöllönen P., Turpeinen A., Kiviniemi V., Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo – controlled trial. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (10): 2263–2270. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227b97>. PMID: 21666445
9. Parissis J.T., Paraskevaidis I., Bistola V., Farmakis D., Panou F., Kourea K., Nikolaou M., Filippatos G., Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (11): 1489–1492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.052>. PMID: 17126656
10. De Hert S.G., Lorsomradee S., Cromheecke S., Van der Linden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (5): 643–649. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeq310>. PMID: 20407000

Problems of Anesthesiology

- tricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766–773. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000256863.92050.d3>. PMID: 17377079
11. Монеев В.С., Подер Р., Андреев Н.А., Руда М.Я., Голиков А.П., Лазебник Л.Б., Кобалава Ж.Д., Лехтонен Л., Лайнэ Т., Ниеминен М., Ли К. Безопасность и эффективность левосимендана у больных левожелудочковой недостаточностью при остром инфаркте миокарда. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (RUSSLAN). *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (4): 32–38.
 12. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596–603. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.09.006>. PMID: 22051419
 13. Toller W., Heringlake M., Guaraccino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušč Š., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 323–336. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022>. PMID: 25734940
 14. Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1224–1232. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.027>. PMID: 24050857
 15. Landoni G., Biondi-Zoccali G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A., Guaraccino F., Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 634–646. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a>. PMID: 21963578
 16. Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R., Salvagio F., Blanco N., Botbol A.L., Tanus E., del Mazo C.D. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 471–479. [http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7). PMID: 18462650
 17. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing non-cardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154–159. PMID: 18424862
 18. Leppikangas H., Tenhunen JJ., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal–arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (6): 785–792. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x>. PMID: 18477074
 19. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., Lejemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102 (18): 2222–2227. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222>. PMID: 11056096
 20. Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrović V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09455-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09455-2). PMID: 12133653
 21. Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T.; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004>. PMID: 24621834
 22. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., Lassus J., Lopez-Sendon J.L., Ponikowski P., Tavazzi L.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22): 2725–2736. <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehl193>. PMID: 17000631
 23. Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П., Корниенко А.Н., Зинина Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 26–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>
 24. Козлов И.А., Кричевский Л.А., Шумаков Д.В., Харламова И.Е., Ермакова И.П., Никонова Т.Ю., Завгородний В.Н. Плазменный уровень неактивной части предшественника В-типа натрийуретического
 25. on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (11): 1489–1492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.052>. PMID: 17126656
 26. De Hert S.G., Lorsomraade S., Cromheecke S., Van der Linden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766–773. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000256863.92050.d3>. PMID: 17377079
 27. Moiseyev V.S., Poder P., Andreyev N.A., Ruda M.Ya., Golikov A.P., Lazebnik L.B., Kobalava Zh.D., Lehtonen L., Laine T., Nieminen M., Lie K. Bezopasnost i effektivnost levosimendana u bolnykh levozheludochkovoi nedostatochnostyu pri ostrom infarkte miokarda. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovaniye (RUSSLAN). [Safety and efficacy of levosimendan in patients with left-ventricular insufficiency in acute myocardial infarction. Randomized double-blind placebo-controlled trial (RUSSLAN)]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2004; 13 (4): 32–38. [In Russ.]
 28. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596–603. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.09.006>. PMID: 22051419
 29. Toller W., Heringlake M., Guaraccino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušč Š., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 323–336. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.022>. PMID: 25734940
 30. Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1224–1232. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.027>. PMID: 24050857
 31. Landoni G., Biondi-Zoccali G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A., Guaraccino F., Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 634–646. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a>. PMID: 21963578
 32. Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R., Salvagio F., Blanco N., Botbol A.L., Tanus E., del Mazo C.D. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 471–479. [http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7). PMID: 18462650
 33. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing non-cardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154–159. PMID: 18424862
 34. Leppikangas H., Tenhunen JJ., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal–arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (6): 785–792. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x>. PMID: 18477074
 35. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., Lejemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102 (18): 2222–2227. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222>. PMID: 11056096
 36. Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrović V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09455-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09455-2). PMID: 12133653
 37. Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T.; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004>. PMID: 24621834
 38. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., Lassus J., Lopez-Sendon J.L., Ponikowski P., Tavazzi L.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22): 2725–2736. <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehl193>. PMID: 17000631
 39. De Hert S.G., Lorsomraade S., Cromheecke S., Van der Linden P.J. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (4): 766–773. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000256863.92050.d3>. PMID: 17377079
 40. Moiseyev V.S., Poder P., Andreyev N.A., Ruda M.Ya., Golikov A.P., Lazebnik L.B., Kobalava Zh.D., Lehtonen L., Laine T., Nieminen M., Lie K. Bezopasnost i effektivnost levosimendana u bolnykh levozheludochkovoi nedostatochnostyu pri ostrom infarkte miokarda. Randomizirovannoe dvoinoe slepoe platsebo-kontroliruemoe issledovaniye (RUSSLAN). [Safety and efficacy of levosimendan in patients with left-ventricular insufficiency in acute myocardial infarction. Randomized double-blind placebo-controlled trial (RUSSLAN)]. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2004; 13 (4): 32–38. [In Russ.]
 41. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Efremov S.M., Kornilov I.A., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.N., Knazkova L.G., Karaskov A.M. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; 26 (4): 596–603. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.09.006>. PMID: 22051419
 42. Toller W., Heringlake M., Guaraccino F., Algotsson L., Alvarez J., Argyriadou H., Ben-Gal T., Černý V., Cholley B., Eremenko A., Guerrero-Oriach J.L., Järvelä K., Karanovic N., Kivikko M., Lahtinen P., Lomivorotov V., Mehta R.H., Mušč Š., Pollesello P., Rex S., Riha H., Rudiger A., Salmenperä M., Szudi L., Tritapepe L., Wyncoll D., Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 323–336. [In Russ.]
 43. Harrison R.W., Hasselblad V., Mehta R.H., Levin R., Harrington R.A., Alexander J.H. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 27 (6): 1224–1232. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2013.03.027>. PMID: 24050857
 44. Landoni G., Biondi-Zoccali G., Greco M., Greco T., Bignami E., Morelli A., Guaraccino F., Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (2): 634–646. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232962a>. PMID: 21963578
 45. Levin R.L., Degrange M.A., Porcile R., Salvagio F., Blanco N., Botbol A.L., Tanus E., del Mazo C.D. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61 (5): 471–479. [http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857\(08\)60160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1885-5857(08)60160-7). PMID: 18462650
 46. Katsaragakis S., Kapralou A., Markogiannakis H., Kofinas G., Theodoraki E.M., Larentzakis A., Menenakos E., Theodorou D. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing non-cardiac surgery. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (4): 154–159. PMID: 18424862
 47. Leppikangas H., Tenhunen JJ., Lindgren L., Salenius J.P., Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal–arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (6): 785–792. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01659.x>. PMID: 18477074
 48. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Haeusslein E., Hare J., Hutchins S., Leier C.V., Lejemtel T.H., Loh E., Nicklas J., Ogilby D., Singh B.N., Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102 (18): 2222–2227. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222>. PMID: 11056096
 49. Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrović V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L.; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09455-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09455-2). PMID: 12133653
 50. Packer M., Colucci W., Fisher L., Massie B.M., Teerlink J.R., Young J., Padley R.J., Thakkar R., Delgado-Herrera L., Salon J., Garratt C., Huang B., Sarapohja T.; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol. Heart Fail.* 2013; 1 (2): 103–111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2012.12.004>. PMID: 24621834
 51. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., Hochadel M., Komajda M., Lassus J., Lopez-Sendon J.L., Ponikowski P., Tavazzi L.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (22): 2725–2736. <http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehl193>. PMID: 17000631
 52. Moroz V.V., Dobrushina O.R., Strelnikova E.P., Kornienko A.N., Zinina E.P. Prediktory kardialnykh oslozhnenii operatsii na organakh bryushchiny neaktivnoi chasti predstvezvennika B-tipa natriyureticheskogo

- пептида как предиктора функции сердца при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 3: 30–33. PMID: 16889209
25. Мороз В.В., Никифоров Ю.В., Кричевский Л.А., Асеев В.М., Гусеева О.Г., Буржунова М.Г., Рыбаков В.Ю. Значение сердечного пептида NT-проБНР в оценке риска реваскуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38>
26. Ломиворотов В.В., Бобошко В.А., Бобошко А.В., Чернявский А.М., Николаев Д.А., Корнилов И.А., Шилова А.Н., Ломиворотов В.Н. Использование интраоперационной внутриаортальной баллонной контрапульсации и левосимендана в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 6 (2): 75–81.
27. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (5): 1069–1072. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199905000-00018>. PMID: 10320170
- Поступила 20.12.15**
- noi polosti i malogo taza u bolnykh pozhilogo i starycheskogo vozrasta. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Predictors of cardiac complications of abdominal and small pelvic surgery in elderly and senile patients. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 26–31. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>. [In Russ.]
24. Kozlov I.A., Krichevsky L.A., Shumakov D.V., Kharlamova I.E., Ermakova I.P., Nikanova T.Yu., Zagorodny V.N. Plazmennyi uroven neaktivnoi chasti predstvennnika B-tipa natriureticheskogo peptida kak prediktora funktsii serdtsa pri operatsiyakh s iskusstvennym krovobrashcheniem. [The plasma level of an inactive moiety of B-type natriuretic peptide precursor as a predictor of cardiac function during operations under extracorporeal circulation]. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2006; 3: 30–33. PMID: 16889209. [In Russ.]
25. Moroz V.V., Nikiforov Yu.V., Krichevsky L.A., Aseyev V.M., Guseva O.G., Burzhunova M.G., Rybakov V.Yu. Znachenie serdechnogo peptida NT-proBNP v otsenke riska revaskulyarizatsii miokarda u bolnykh so snizhennoi fraktsiei izgnaniya levogo zheludochka. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The significance of the cardiac peptide NTQproBNP in the assessment of risk for myocardial revascularization in patients with decreased left ventricular ejection fraction. *General Reanimatology*]. 2010; 6 (2): 38–42. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2010-2-38>. [In Russ.]
26. Lomivorotov V.V., Boboshko V.A., Boboshko A.V., Chernyavsky A.M., Nikolaev D.A., Kornilov I.A., Shilova A.N., Lomivorotov V.N. Ispolzovanie intraoperatsionnoi vnutriaortalnoi ballonoi kontrapsulatsii i levosimendana v kardiokhirurgii. [Intraoperative IABP and levosimendan use in cardiac surgery]. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2013; 6 (2): 75–81. [In Russ.]
27. White P.F., Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999; 88 (5): 1069–1072. <http://dx.doi.org/10.1213/00000539-199905000-00018>. PMID: 10320170
- Submitted 20.12.15**

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов
и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций