

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

На правах рукописи

АБЗАЛОВ РУСТЭМ РАБИСОВИЧ

**ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НИЗКОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор П.И. Миронов
Научный консультант:
д.м.н., профессор В.В. Плечев

Уфа – 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Возможности инотропной стимуляции в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы)	10
1.1. Инотропная дисфункция сердца и ее значение для эффективности аортокоронарного шунтирования	10
1.2. Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности	15
1.3. Возможности применения левосимендана для интраоперационной кардиотонической поддержки при аортокоронарном шунтировании	20
Глава 2. Материалы и методы исследования	30
2.1. Клиническая характеристика больных	30
2.2. Методы исследования	38
2.2.1 Методы исследования внутрисердечной гемодинамики	38
2.2.2. Методы исследования сосудистого эндотелия	39
2.2.3. Методы статистической обработки	41
Глава 3. Состояние внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальной функции у кардиохирургических больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью со сниженной сократимостью левого желудочка	42
3.1. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка	42
3.2. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.	49

Глава 4. Оценка воздействия левосимендана на течение	
предперфузионного периода у больных ИБС, осложненной	
сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого	
желудочка	52
4.1. Воздействие левосимендана на внутрисердечную гемодинамику	
у исследуемых пациентов	52
4.2. Оценка действия левосимендана на показатели	
эндотелийзависимой вазодилатации	58
4.3. Осложнения предперфузионного периода и влияние	
левосимендана на предупреждение их развития	61
Глава 5. Оценка клинической эффективности левосимендана в	
послеоперационном периоде у больных ИБС, осложненной	
сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого	
желудочка	63
5.1. Оценка действия левосимендана на внутрисердечную	
гемодинамику в раннем послеоперационном периоде	63
5.2. Воздействие левосимендана на эндотелийзависимую	
вазодилатацию в раннем послеоперационном периоде	
аортокоронарного шунтирования	70
5.3. Течение раннего послеоперационного периода у больных	
с осложненными формами ишемической болезни сердца	72
Заключение	80
Выводы	91
Практические рекомендации	93
Список литературы	94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
АМФ	- аденозинмонофосфат
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВАБК	- внутриаортальная баллонная контрпульсация
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИК	- искусственное кровообращение
ИМ	– инфаркт миокарда
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ОПСС	- общее периферическое сопротивление сосудов
СИ	- сердечный индекс
УО	– ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЭЗВД	- эндотелийзависимая вазодилатация
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография
NYHA	– New York Heart Association

Введение

Актуальность проблемы.

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), до настоящего времени являются главной причиной инвалидизации и летальности в России и других индустриально развитых странах [69, 108, 155, 237].

Эффективным методом лечения, обеспечивающим благоприятные отдаленные результаты, прогноз и качество жизни больных ИБС, остаются оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения [21, 88, 119, 224]. Однако, несмотря на значимый прогресс в результатах хирургического лечения ИБС, возникновение зачастую фатальных интра- и ранних послеоперационных осложнений у пациентов высокого риска является одной из самых актуальных проблем для анестезиологов в плане организации оптимальной предоперационной подготовки, анестезиологического обеспечения и адекватной послеоперационной интенсивной терапии [4, 36, 129, 224].

Более 75% пациентов, которым выполняются операции реваскуляризации миокарда, страдают осложненными формами ИБС. Это постинфарктная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с выраженной миокардиальной дисфункцией, распространенный атеросклероз, нарушения ритма и проводимости [16, 52, 238, 241]. Оперативное вмешательство у таких больных может само по себе оказаться причиной тяжелых осложнений, которые в ряде случаев приводят к летальному исходу [26, 34, 109, 128, 208, 227].

Реваскуляризация миокарда у больных с осложненными формами ИБС в дооперационном и раннем послеоперационном периодах требует применения широкого спектра препаратов, влияющих на сократимость сердечной мышцы и релаксирующую способность сосудов, а также методик вспомогательного кровообращения. По данным ряда международных контролируемых многоцентровых исследований инотропные препараты, такие как добутамин, показали отрицательное влияние на выживаемость больных ХСН [145, 221]. Это

обусловило необходимость поиска новых инотропных средств, лишенных описанных нежелательных эффектов.

В последние годы внимание исследователей привлекает возможность применения в сердечно-сосудистой хирургии негликозидного инотропного стимулятора миокарда левосимендана [63, 175, 214, 230]. В отличие от широко применяемых сегодня добутамина и допамина, препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: с одной стороны, он повышает сродство сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, не увеличивая содержания последнего внутри клетки, что лежит в основе инотропного эффекта, с другой – способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки и за счет этого вызывает вазодилатацию [15, 117, 162, 211]. Следовательно, есть основания полагать, что применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных группы риска по развитию летального исхода может оказать положительное воздействие на сократимость миокарда, показатели гемодинамики и эндотелиальную функцию. Однако подобные исследования крайне редки, как в отечественной, так и зарубежной литературе, а их выводы зачастую носят неоднозначный характер. Отсутствуют обоснованные показания к его назначению и длительности применения. Не ясна фармакоэкономика данного лечебного подхода. Все это и явилось стимулом к необходимости проведения настоящего исследования.

Цель исследования – улучшить результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.

Задачи исследования:

1. Исследовать изменения внутрисердечной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности и тяжести нарушения сократительной способности левого желудочка.

2. Охарактеризовать состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в

зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности и тяжести нарушения сократительной способности левого желудочка.

3. Проанализировать воздействие профилактической инфузии левосимендана на состояние внутрисердечной гемодинамики и вазорегулирующей функции эндотелия сосудов в периоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой сократительной способностью левого желудочка.

4. Оценить клинический эффект профилактической инфузии левосимендана при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой сократительной способностью левого желудочка.

Научная новизна.

Определено состояние внутрисердечной гемодинамики и эндотелийзависимой вазодилатации в зависимости от степени дефицита фракции выброса левого желудочка у больных с осложненными формами ИБС.

Установлено, что использование левосимендана в комплексе предоперационной подготовки к аортокоронарному шунтированию у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка приводят к усилению насосной функции левого желудочка, коррекции систолических параметров левого желудочка, повышению дилатационных свойств сосудистого эндотелия.

Выявлено, что применение левосимендана в предоперационной подготовке у больных с осложненными формами ИБС способствовало существенному улучшению течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов, уменьшению риска развития осложнений. Наиболее значимый клинический эффект от применения левосимендана выявлен у больных с фракцией выброса левого желудочка ниже 40%.

Практическая значимость

Установленные взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции со степенью дефицита фракции выброса левого желудочка и клиническими проявлениями ИБС позволяют использовать

эндотелийзависимую вазодилатацию в качестве диагностического теста для оценки тяжести течения заболевания и контроля эффективности проводимого лечения.

Результаты исследования обосновывают целесообразность включения в комплекс периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования больных с осложненными формами ишемической болезни сердца негликозидного инотропного стимулятора миокарда левосимендана.

Выявлено, что применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования наиболее оправдано у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40%.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза характеризуется нарушениями внутрисердечной гемодинамики и дисфункцией сосудистого эндотелия, которые ассоциируются с тяжестью нарушения сократительной функции левого желудочка.

2. Применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца улучшает инотропную функцию левого желудочка и способствует коррекции функционального состояния эндотелия сосудов. Инотропный и вазодилатирующий эффекты левосимендана сохраняются, по крайней мере, в течение 2 суток после операции.

3. Профилактическая инфузия левосимендана у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца и фракцией выброса левого желудочка менее 40% наряду с отчетливым клинико-гемодинамическим эффектом, уменьшает потребность в инотропной поддержке катехоламинами и вспомогательном кровообращении с использованием внутриаортальной баллонной контрпульсации, сокращает длительность респираторной поддержки, сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, снижает частоту интра- и ранних послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера г. Уфы.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском съезде анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2008), четвертом съезде анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа (Москва, 2009), на заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2009,), совместном заседании кафедр хирургии с курсом эндоскопии ИПО БГМУ, детской хирургии с ортопедией и анестезиологией, госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии Башкирского государственного медицинского университета (2010 г.).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Лично Абзаловым Р.Р. создан макет исследования, сформулированы научные гипотезы, проведен сбор материала и его статистическая обработка, проанализированы результаты, сделаны выводы. Все опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии. Автор принимал участие в лечении анализируемых пациентов. Результаты исследований, полученных в диссертации, соответствуют данным, имеющимся в регистрационных документах, протоколах исследований.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них – 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК России для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, включает 26 таблиц и 16 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 118 отечественных и 135 зарубежных источников.

Глава 1. Возможности инотропной стимуляции в комплексе периперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы)

1.1. Инотропная дисфункция сердца и ее значение для эффективности аортокоронарного шунтирования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний и характеризуется прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно нарастать, достигая в общей популяции 1,5-2,0%, а среди лиц старше 65 лет – 6-10%. Прогноз у больных с ХСН остается крайне неблагоприятным независимо от ее этиологии. Одно-, двух- и пятилетняя выживаемость больных с ХСН, по результатам Роттердамского исследования, составила 89, 79 и 59% соответственно [16, 238]. По данным многоцентровых исследований (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS, NETWORK, ELITE, Val-HeFT, DIG), проведенных в последние годы, в среднем у 64% больных была отмечена ишемическая этиология сердечной недостаточности [16, 34, 168].

Механизмы развития и прогрессирования сердечной недостаточности при ИБС разнообразны. Современное понимание патогенеза ХСН привели к формированию понятия «сердечно-сосудистого континуума», предложенного в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald [234]. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска до развития терминального поражения сердца с развитием ХСН и смертельного исхода. С определенного этапа поражения сердца прогрессирование сердечной недостаточности происходит по общим закономерностям, практически не зависящим от этиологического фактора [16, 82, 234].

Хроническая сердечная недостаточность, как закономерный исход сердечно-сосудистого континуума, представляет собой многокомпонентный синдром, включающий как гемодинамические, так и нейрогуморальные сдвиги. Структурная перестройка и дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости кардиомиоцитов и подвижности стенок левого желудочка, задержка натрия и воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование, а также нейрогуморальная активация – это звенья одной цепи, представляющей известный «замкнутый круг» патогенеза ХСН. Однако ключевыми звеньями прогрессирования СН являются гипертрофия миокарда и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) – изменение размера, формы, геометрии ЛЖ, сопровождающееся нарушением его систолической и диастолической функции [34, 68].

Важнейшим гемодинамическим параметром является ФВ ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда ЛЖ. Считается, что у лиц с сохраненной сократительной функцией ЛЖ ФВ должна составлять более 45% [70]. Нарушение сократительной способности 20-30% миокарда приводит к значительному ухудшению систолической функции сердца [16]. Выявлена прямая зависимость функционального состояния сердца от тяжести поражения коронарного русла. Нарушение коронарного кровотока ведет к снижению сократительной способности миокарда в бассейне кровоснабжения пораженной артерии [41, 48].

При естественном течении ИБС наличие нарушения сократительной способности рано или поздно приводит к развитию сердечной недостаточности, что в совокупности с усугублением коронарной недостаточности значительно увеличивает число неблагоприятных исходов заболевания. Как показано в исследовании I-PRESERVE, даже у больных сердечной недостаточностью с сохранной сократительной функцией ЛЖ среди причин смертности кардиоваскулярные осложнения составляют 60% [201].

Неблагоприятным прогностическим признаком считается величина ФВ менее 30% [90, 133]. Существует мнение, что выживаемость больных ХСН

находится в обратной зависимости от величины ФВ ЛЖ. Низкая ФВ, согласно исследованиям CASS и BARI, является независимым предиктором смертности у больных ИБС [213, 232].

В настоящее время основным методом лечения больных ИБС является хирургическое восстановление кровотока по коронарным артериям. Данная тенденция обусловлена значительно более высокой по сравнению с медикаментозной терапией эффективностью хирургической тактики, которая позволяет непосредственно воздействовать на морфологический субстрат коронарной болезни сердца, что отражается в улучшении долгосрочного прогноза больных с ИБС [21, 88, 119, 224].

Абсолютным критерием отбора для реваскуляризации миокарда считается фракция выброса левого желудочка. Выполненное в Duke University Cardiovascular Database сравнение эффективности медикаментозных и хирургических методов лечения 5824 больных ИБС со значительно сниженной ($< 0,35$) фракцией выброса левого желудочка (ФВ) показало, что десятилетняя выживаемость больных после АКШ составила 46%, а на фоне консервативной терапии – 27%. [202]. При ФВ = 0,35-0,50 от должествующего десятилетия выживаемость после шунтирования составила 62%, а в группе медикаментозного лечения – 50% [107].

Нарушение сократительной способности миокарда обусловлено не только необратимым некрозом и фиброзом миокарда, но и потенциально обратимыми, особыми формами дисфункции ЛЖ, такими как «спящий, или гибернированный» и «оглушенный, или станнинг» миокард [19]. Изменения ЛЖ, возникшие при инфаркте миокарда, особенно обширном трансмуральном, являются результатом его архитектурной перестройки и могут серьезно влиять на функцию желудочков и на прогноз заболевания [35]. Поэтому большое значение в настоящее время отводится изучению функциональных резервов миокарда, которые во многом определяют тактику хирургического лечения [1, 36, 44, 45].

В работе Ю.В. Белова и соавторов представлены изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с постинфарктным кардиосклерозом при длительном (до 6 лет) наблюдении [18]. Показано улучшение сократительной функции миокарда и представлены различные механизмы адаптации миокарда после реваскуляризации в зависимости от величины конечного диастолического размера ЛЖ. В исследовании И.В. Тимофеевой и соавторов оценивали процессы обратного ремоделирования после проведения АКШ в группах больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) с зубцом Q, ИМ без зубца Q и без перенесенного ИМ в анамнезе [75]. Авторы установили, что позитивные структурно-функциональные изменения сердца происходят независимо от наличия ИМ в анамнезе. О.В. Мамонтов и соавторы также изучали изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС после операции АКШ. Они отметили улучшение сократительной функции миокарда (увеличение ФВ, уменьшение объемных показателей ЛЖ) [37].

М.А. Саидова и соавторы оценивали эффективность хирургического и медикаментозного методов лечения ИБС у больных с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН I-III ФК. Было показано, что при наличии жизнеспособного миокарда в зонах нарушений сократительной способности ЛЖ у этих больных методом выбора является хирургическая реваскуляризация [42].

Как было показано в целом ряде исследований, увеличение ФВ у больных ИБС со сниженной ФВ ассоциируется с уменьшением симптомов стенокардии, сердечной недостаточности и увеличением продолжительности жизни [7, 195, 241]. Хирургическое лечение пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка в сочетании с медикаментозной терапией имеет достоверно лучшие результаты по сравнению с изолированной медикаментозной терапией. Так трехлетняя выживаемость при хирургической стратегии составила 78% и 55% при изолированной медикаментозной терапии [65, 96].

В то же время установлено, что после операций с искусственным кровообращением в 100% случаев возникает различная степень дисфункции миокарда, занимающая ведущее положение в структуре осложнений и летальности данной категории больных [26, 109]. Нарушение функционального состояния миокарда может сохраняться до 48 часов, что особенно характерно для больных с исходно сниженными функциональными резервами сердца, и требует проведения активной интенсивной терапии острой сердечной недостаточности [178].

С другой стороны, в последние годы в связи с распространением эндоваскулярных методов лечения контингент кардиохирургических отделений значительно изменился: увеличилось количество пациентов с критическим многососудистым поражением коронарных артерий, так называемым «скомпрометированным дистальным руслом» [97]. Расширение показаний к АКШ привело к тому, что в структуре заболеваемости среди кандидатов на операцию увеличился процент осложненных форм ИБС: острый коронарный синдром, обширные рубцовые изменения миокарда, сопутствующая дисфункция клапанного аппарата сердца, выраженная недостаточность кровообращения [3]. Также отмечается увеличение числа больных с тяжелой сопутствующей патологией: сахарным диабетом, злокачественным течением артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней, мультифокальным атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, почечной недостаточностью [4]. Среди пациентов, подвергаемых хирургическому лечению ИБС, возрастает доля пожилых больных [89].

Остается неясным, позволяет ли хирургическая реваскуляризация повлиять на прогноз пациентов в далеко зашедших стадиях ХСН. Общеизвестным является тот факт, что периоперационная летальность пациентов с ХСН обратно коррелирует с величиной фракции выброса ЛЖ [34]. В регистре CASS, включившем 6630 пациентов, перенесших коронарное шунтирование, средняя операционная летальность составила 2,3%, при этом, на фоне ФВ левого желудочка $\geq 0,50$ она равнялась 1,9%, а при ФВ $< 0,19$ -

6,7% [208]. Эти результаты подтверждаются сообщением об операционной летальности в 6,6% при ФВ < 0,35 по сравнению с 2,6% у больных с ФВ > 0,50 [227]. Для изучения перспектив использования хирургической тактики у таких пациентов в настоящее время проводится крупномасштабное международное исследование STICH, результаты которого, вероятно, позволят решать этот вопрос с позиций медицины, основанной на доказательствах [128].

А.В. Марченко выявил достоверно значимые факторы риска послеоперационной летальности при хирургическом лечении пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ следующие: IV ФК сердечной недостаточности по NYHA, митральная регургитация 3-4 степени, систолическое давление в легочной артерии более 50 мм рт.ст., фибрилляция предсердий, периферическое поражение других сосудистых бассейнов, хроническая почечная недостаточность (креатинин более 120 μ моль/л), возраст старше 60 лет, тяжесть и объем кардиохирургического вмешательства при окклюзии аорты более 120 минут [65].

Таким образом, несмотря на прогресс в лечении различных форм ИБС, сердечная недостаточность превалирует в структуре сердечно-сосудистой патологии и остается наиболее частой причиной летальности. При этом важнейшим фактором, определяющим частоту неблагоприятных исходов после АКШ, до настоящего времени остается низкая фракция выброса ЛЖ.

1.2. Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время возрастающее внимание при изучении причин развития и прогрессирования сосудистой патологии уделяется функции эндотелиальных клеток [2, 38, 79, 122, 250].

Сосудистый эндотелий является самой большой системой в организме человека. Количество эндотелиальных клеток в среднем составляет 1 триллион, т.е. эндотелий – это гигантский паракринный орган, диффузно рассеянный по всем тканям организма человека [80, 152, 196]. Эндотелиальный

монослой представляет собой полупроницаемый барьер для макромолекул, а также обладает антитромбогенным потенциалом для поддержания текучести крови. Физиология сосудистого эндотелия многогранна. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [62, 161]. В целом, его роль в организме можно охарактеризовать как поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов [62, 110, 244]:

- тонуса сосудов (вазодилатация и вазоконстрикция);
- анатомического строения сосудов (синтез и ингибирование процессов пролиферации);
- местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов);
- гемостаза (регулирование тромботических и фибринолитических свойств).

Поскольку клетки эндотелия выделяют большое количество различных веществ в кровь и окружающие ткани, то их комплекс можно рассматривать как самую большую эндокринную систему. О независимой роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые было доложено в 1980 году авторами – R. Furchgott и I. Zawadzky, которые главную роль в этом отдавали эндотелиальным клеткам, названным ими «сердечно-сосудистым эндокринным органом», осуществляющим связь между кровью и тканями [57]. Следовательно, эндотелиальные клетки, выполняя разнообразные функции, представляют конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, формирующего гемодинамические реакции [22, 146, 220].

В нормально функционирующем эндотелии сохраняется равновесие между констрикторными и дилатирующими механизмами, свертывающими и противосвертывающими, воспалительными и противовоспалительными, репаративными и повреждающими. При различных патологических состояниях происходит нарушение этого равновесия, что приводит к увеличению выработки одних веществ и снижению других, стимуляции выработки

субстанций, отсутствующих в нормальных условиях. В целом, при сердечно-сосудистых заболеваниях происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия, вследствие чего преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится пролиферация и вазоконстрикция [14, 38, 50, 78, 138, 153, 159].

Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают парадоксальный сосудосуживающий эффект, развивающийся в условиях дефицита оксида азота, когда происходит извращение нормальной реакции сосудов и дилатация заменяется констрикцией. Эндотелиальная дисфункция – достаточно многогранный процесс, основными проявлениями которого являются следующие моменты:

- нарушение биодоступности оксида азота;
- повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток;
- повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторов;
- при тяжелом поражении эндотелия нарушается его целостность, что приводит к непосредственному, минуя эндотелий, воздействию нейрогормонов на гладкомышечные клетки сосудов, вызывая их сокращение [12, 23, 81, 123, 164, 181].

У лиц с факторами риска ИБС парадоксальная реакция сосудистого тонуса предшествует развитию атеросклеротических изменений коронарных артерий [46, 53, 139, 194, 199, 203, 245].

В настоящее время известно, что дисфункция сосудистого эндотелия провоцирует развитие многих болезней и является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз [67, 91, 93, 252], гипертонию [27, 76, 151], ИБС [9, 49, 56, 72], ишемический инсульт [31, 39, 95, 147, 218]. Она участвует также в аутоиммунных процессах, развитии сахарного диабета [5, 118, 150] и др. Эндотелиальная дисфункция имеет значение в развитии тромбоза,

неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. [43, 81, 113, 149, 167, 249].

В литературе имеются сведения о том, что развитие ХСН сопровождается дисбалансом в системе вазорегулирующих эндотелиальных субстанций со сдвигом в сторону вазоконстрикторов [10, 64, 71, 121, 247]. Выбрасывая различные биологически активные вещества, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромбогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [38, 81, 149, 160, 176].

Функциональное состояние эндотелия при ХСН может оказывать существенное влияние на тонус и тромбогенность сосудистой стенки, усугублять ремоделирование сердца и сосудистого русла [17, 79, 98, 154, 158]. Функциональные нарушения сосудистого эндотелия при ХСН реализуются через гиперактивацию тканевой ренин-ангиотензиновой системы, гиперкатехоламинемии, травмирующее действие гипоксии, ишемии, гемодинамической перегрузки. Равновесие смещается в сторону стимуляции протромбогенного потенциала крови и вазоспазма, экспрессии цитокинов и факторов роста с активацией атерогенных процессов. Генерализованное нарушение работы эндотелиальной клетки при ХСН сопровождается увеличением периферического сопротивления сосудов, снижением толерантности к динамическим и статическим нагрузкам, извращенной реакции сосудов на «напряжение сдвига», что приводит к интерстициальному отеку, пропитыванию сосудистой стенки, активации внутрисосудистого свертывания крови [17, 55, 148].

Недостаточность кровообращения характеризуется усилением нейрогуморального вазоконстрикторного звена, что представлено гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы, увеличением синтеза

тромбоксана A₂ и монооксида кислорода с одновременным истощением продукции эндотелием простациклина [11, 152].

При ХСН ишемического генеза отмечается дву-трехкратное увеличение уровня мощного вазоконстриктора эндотелиального происхождения эндотелина-1 в плазме крови [10, 196]. Установлено, что при застойной ХСН базальная секреция оксида азота изменяется мало, но существенно нарушается стимулированная эндотелийзависимая вазодилатация: при ХСН ток крови в ответ на инфузию ацетилхолина снижается. Отмечено также его восстановление при введении L-аргинина, который является предшественником оксида азота [130, 193].

Одним из ранних проявлений повреждения эндотелия является нарушение его местной вазорегулирующей функции [32, 94, 169]. Падение вазодилаторного ответа ниже 10% в пробе с реактивной гиперемией свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия и рассматривается как независимый предиктор риска развития ХСН [58, 112]. Показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции сопряжена с функциональным классом сердечной недостаточности [33, 101]. S.D. Katz с соавторами при изучении 259 пациентов с ХСН обнаружили ассоциацию снижения эндотелийзависимой вазодилатации сосудов с повышенным риском смертности [247]. Подобные результаты получены у 289 пациентов с легкой левожелудочковой дисфункцией [231], а также у 82 пациентов с ХСН IV ФК [248].

Таким образом, патогенетическая модель развития ХСН включает эндотелиальную дисфункцию, которая характеризуется выраженными гемореологическими изменениями, способствует усугублению ремоделирования сердца и сосудистого русла. Однако сохраняется дефицит научной информации относительно его влияния на развитие, прогрессирование и исход заболевания. Важным является ответ на вопрос: способно ли применение патогенетически обоснованных методов лечения больных ХСН оптимизировать нарушенную функцию эндотелия.

1.3. Возможности применения левосимендана для интраоперационной кардиотонической поддержки при аортокоронарном шунтировании

Оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда у больных со сниженной ФВ в дооперационном и раннем послеоперационном периоде требует применения широкого спектра симпатомиметических, вазопрессорных препаратов и методик вспомогательного кровообращения. Адекватная медикаментозная подготовка больного к АКШ значительно улучшает его шансы на хороший исход операции, более легкий послеоперационный период и более быстрое возвращение к обычной жизни и трудовой деятельности. Одной из основных целей предоперационной медикаментозной подготовки у пациентов с ХСН является максимальная компенсация недостаточности коронарного кровотока.

Смена гемодинамического профиля во время операции на открытом сердце, в свою очередь, накладывается на предшествующие нарушения функции желудочков и сердечную недостаточность, особенно у пожилых больных и с ишемической болезнью сердца в анамнезе [6, 24, 106, 125]. С началом искусственного кровообращения (ИК) разрывается двусторонняя нейрогуморальная связь кардио-респираторной системы с тканями организма. Нефизиологический кровоток лишает терминальное звено кровообращения нормальной эфферентной импульсации, которая ответственна за подготовку микроциркуляторного русла к приему и распределению ударного объема сердца [60, 125, 135]. В такой ситуации организм реагирует на ИК как на интенсивный стрессовый фактор, вызывающий секрецию различных адаптивных гормонов и вазоактивных веществ, что, в конечном счете, приводит к централизации кровообращения. Следствием этого являются нарушения микроциркуляции, повышение проницаемости капилляров, системная воспалительная реакция, тканевая гипоксия, нарушение функции легких, дисфункция паренхиматозных органов [85].

Известно, что у больных ИБС кардиохирургическое вмешательство приводит к выраженному окислительному стрессу [54]. Ведущую роль в

данном процессе играет ИК и реперфузия миокарда [29, 102]. Окислительный стресс сопровождается избыточной генерацией активных форм кислорода, которые оказывают непосредственное повреждающее действие на белки и липиды биологических мембран, а также, реагируя с ненасыщенными жирными кислотами, инициируют цепную реакцию их перекисидации [47].

В условиях ИК у пациентов с нестабильной стенокардией уже на начальных этапах операции система транспорта кислорода находится в состоянии напряжения, экстракция кислорода тканями значительно повышена. Это было обусловлено как уменьшением доставки кислорода за счет сниженной производительности сердца, так и повышением его потребления за счет перестройки метаболизма на преимущественное расщепление жирных кислот [40].

Такая ситуация является «миной замедленного действия», которая может сработать в момент восстановления сердечной деятельности и привести к функциональным нарушениям различных органов, включая сердечную, дыхательную, почечную дисфункцию, изменению функции печени и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности [83, 178, 219].

Важным фактором, определяющим состояние кровообращения и адекватное кровоснабжение органов и тканей, является контрактильная функция миокарда. Инотропная функция сердца зависит от взаимодействия между кальцием цитозоля и сократительными белками. Усиление взаимодействия может быть обусловлено увеличением скорости нарастания уровня кальция в кардиомиоцитах в систолу или повышением чувствительности белковых структур к кальцию.

Инотропные препараты широко используются в клинической практике и по праву могут быть отнесены к числу жизненно важных медикаментозных средств, применяемых при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Основная цель при назначении этих препаратов заключается в увеличении сердечного выброса, повышении артериального

давления, в улучшении кровообращения больного и в оптимизации соотношения доставки и потребления кислорода органами и тканями [66, 87].

Goldenberg и Cohn сформулировали представления об идеальном инотропном средстве [166]. Такое средство, предназначенное для лечения сердечной недостаточности, должно усиливать сократимость сердечной мышцы, увеличивать доставку кислорода к тканям, оптимизировать периферическое кровообращение и уменьшать застой в легких без чрезмерного увеличения частоты сердечных сокращений, аритмии и повышения потребления миокардом кислорода.

Большинство используемых в клинической практике кардиотонических средств обеспечивают положительный инотропный эффект, увеличивая внутриклеточное содержание кальция и цАМФ, например, путем угнетения фосфодиэстеразы (милринон) или за счет стимуляции β -рецепторов (допамин, добутамин) [137, 235]. При этом существенно возрастают энергетические затраты кардиомиоцитов, что приводит к гипоксии кардиомиоцитов. В итоге страдает диастолическая функция миокарда, что в условиях хронической сердечной недостаточности приводит к росту фатальных аритмий и увеличению смертности больных [127, 171, 212, 229].

Это обусловило необходимость поиска новых инотропных средств, лишенных описанных нежелательных эффектов. В начале 2003 г. в Российской Федерации зарегистрировано новое лекарственное средство для лечения декомпенсации сердечной недостаточности – «сенситизатор кальция» со свойствами вазодилататора левосимендан [15, 116, 162, 183]. Согласно классификации A. Varro, J. Papp [246] левосимендан (наряду с пимобенданом, сульфамазолом, адибенданом) относится к классу негликозидных кардиотонических средств. Левосимендан – единственный представитель этого класса, одобренный на сегодняшний день для клинического использования и рекомендованный более чем в 30 странах для недлительного лечения острой сердечной недостаточности и декомпенсации тяжелой ХСН [20, 92, 157, 217].

Положительный инотропный эффект левосимендана обусловлен увеличением чувствительности к кальцию сократительных белков кардиомиоцита, при этом концентрация внутриклеточного кальция и цАМФ не изменяется [124, 165]. Левосимендан стабилизирует активную кальций индуцированную конформацию тропонина С-белка, запускающего каскад сокращения миофибрилл. Благодаря этому в конечном итоге продлевается связь миозиновых мостиков с актином и, как следствие, возрастает сила сокращения [226, 228]. Сократительный аппарат кардиомиоцита сенситизирован только в систолу; в диастолу, когда концентрация кальция снижается, левосимендан диссоциирует с сердечного тропонина С, и процесс расслабления миокарда не нарушается [132, 243], не формируются предпосылки развития аритмий [114, 222]. Более того, усиление инотропной функции не сопровождается существенным ростом потребности кардиомиоцита в кислороде [165, 200, 204].

Особого внимания заслуживает кардиопротективный потенциал левосимендана, в основе которого, как считают на сегодняшний день, лежит его способность активировать митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцита [8, 180]. Активация этих каналов рассматривается как возможный механизм противодействия пероксид-индуцированной гибели кардиомиоцитов в момент острой ишемии [197, 206]. В эксперименте именно блокада АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий препятствовала кардиозащитному действию левосимендана [197].

Левосимендан открывает калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки, что приводит к расширению вен и артерий, в том числе коронарных [141, 163, 253]. Данный эффект может способствовать коронарной и системной вазодилатации при внутривенном введении левосимендана у больных с сердечной недостаточностью [120, 136, 145]. Открытие АТФ-зависимых калиевых каналов улучшает капиллярный кровоток и приводит к ограничению зоны гибернированного миокарда, восстановлению сократимости оглушенного

миокарда [182, 198, 240]. Необходимо отметить, что левосимендан оказывает свое действие и при метаболическом ацидозе, вызванном ишемией (pH – 6,7).

Коронарная и периферическая вазодилатация обеспечивает антиишемическое действие и ряд положительных гемодинамических эффектов (табл. 1) [165, 172, 189]. При этом в ряде работ указывается на преобладание вазодилатирующего эффекта суточной инфузии левосимендана (снижение общего периферического сопротивления сосудов) над инотропным у больных ИБС с ХСН [30, 86], тогда как при длительном пероральном введении вазодилатационные эффекты препарата были незначительны [211].

Согласно ряду исследований, у больных тяжелой ХСН левосимендан проявляет свойства нейрогормонального модулятора, а также обладает противовоспалительной активностью. В частности, препарат снижает плазменный уровень натрийуретического пептида, эндотелина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [143, 207, 233]. Известно, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов, вследствие их цитотоксического и отрицательного инотропного действия, способствует прогрессированию сердечной недостаточности [207, 233]. Следовательно, модуляция левосименданом провоспалительного и нейрогормонального путей прогрессирования сердечной недостаточности может

Таблица 1 - Гемодинамические эффекты левосимендана

Гемодинамические показатели	Эффект левосимендана
Давление заклинивания легочных капилляров	↓↓
Системное сосудистое сопротивление	↓↓
Легочное сосудистое сопротивление	↓↓
Среднее артериальное давление	↓↓
Сердечный выброс	↑
Частота сердечных сокращений	↑

рассматриваться как дополнительный механизм защиты миокарда и играть определенную роль в способности левосимендана снижать смертность и заболеваемость больных ХСН.

Левосимендан обладает линейной фармакокинетикой и дозозависимым эффектом, что значительно упрощает врачу подбор адекватной дозы препарата. Препарат обладает достаточно высокой биодоступностью при пероральном приеме, которая составляет 85%, он быстро распределяется и быстро элиминируется, обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (97-98%). Период полувыведения левосимендана – около 60 минут, клиренс у больных с сердечной недостаточностью составляет 2,6-3,8 мл/мин•кг [210, 216]. При ХСН III-IV функционального класса обнаружена линейная зависимость объема распределения и клиренса от веса тела [209].

В отличие от других негликозидных инотропных препаратов (в т.ч. добутамина), обладающих коротким периодом полувыведения и краткосрочностью эффектов, левосимендан практически полностью метаболизируется с образованием активного метаболита OR-1896, обладающего сходным с левосименданом фармакологическим действием и длительным периодом полувыведения, благодаря чему левосимендан-ассоциированные эффекты сохраняются до двух недель после окончания 24-часовой внутривенной инфузии левосимендана [117, 179, 209, 210].

Результаты проведенных клинических исследований у пациентов с сердечно-сосудистой патологией свидетельствуют о положительном влиянии препарата на клинические симптомы и выживаемость [13, 51, 99]. Впервые способность левосимендана улучшать прогноз больных после острого инфаркта миокарда была продемонстрирована в исследовании RUSSLAN (Randomized study on safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction), проводившемся в России [13, 100, 221]. У больных с острым инфарктом миокарда с левожелудочковой недостаточностью левосимендан вызывал достоверное снижение риска смерти и прогрессирующей сердечной недостаточности, уменьшал необходимость в

применении других препаратов. Общий риск смерти или прогрессирования сердечной недостаточности у больных, получавших левосимендан, был достоверно ниже, чем в группе плацебо, в течение 14 дней после инфузии левосимендана.

В исследовании LIDO проводилось сравнение эффективности добутамина и левосимендана у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (фракция выброса менее 20%), требующих инотропной поддержки. Критерием эффективности было увеличение сердечного индекса на 30%, снижение давления заклинивания в легочной артерии на 25% и исчезновение необходимости в дальнейшей инотропной поддержке. Таких результатов через 24 часа лечения удалось добиться у 28% пациентов, получавших левосимендан и у 15% - получавших добутамин, при этом в группе с левосименданом не было смертельных исходов за этот период времени, а через 180 дней смертность была снижена на 12% [145, 177].

Подобные данные об эффективности и безопасности левосимендана при острой декомпенсации сердечной недостаточности получены в исследовании REVIVE (Randomized Evaluations of Levosimendan) и исследовании SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure In Need of Intravenous Inotropic Support) [134, 156, 192]. Свидетельство положительного влияния левосимендана на выживаемость больных с декомпенсацией тяжелой хронической сердечной недостаточности получено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CASINO (the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure study) [126].

Применение левосимендана у больных с хронической сердечной недостаточностью с низким сердечным выбросом приводило к уменьшению симптомов декомпенсации кровообращения, улучшению сократительной функции миокарда левого желудочка сердца [28, 74, 86, 104, 185, 215].

По мнению ряда авторов, левосимендан является препаратом выбора при лечении правожелудочковой недостаточности благодаря сочетанию

инотропного эффекта с выраженным вазодилатирующим действием на малый круг кровообращения [144, 187, 251].

Сегодня большой интерес представляет изучение возможности применения левосимендана в сердечно-сосудистой хирургии ввиду наличия потенциально благоприятных изменений гемодинамики во время операций на сердце на фоне применения препарата [63, 175, 214, 230]. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [140] больных с сохраненной сократительной функцией левого желудочка до операции на сердце было показано, что пятиминутная инфузия левосимендана в дозе 5 мкг/кг и 24 мкг/кг после прекращения искусственного кровообращения сопровождалась достоверным увеличением сердечного выброса (СИ) и ударного объема (УО), снижением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и давления в легочной артерии без значимого увеличения потребности миокарда в кислороде. Эффект наступал после окончания введения препарата и сохранялся в течение 1 часа. Кроме того, отмечены снижение сопротивления сосудов сердца, коронарного перфузионного давления, а также отчетливая тенденция к увеличению коронарного кровотока.

В открытом несравнительном исследовании введение левосимендана в дозе 24 мкг/кг больным в период прекращения искусственного кровообращения после коронарного шунтирования сопровождалось преходящим увеличением сердечного выброса, УО, снижением общего периферического сопротивления сосудов без ухудшения релаксации левого желудочка, а также увеличением кровотока по вновь наложенному шунту коронарной артерии [131]. О преимуществе использования левосимендана в послеоперационном периоде у пациентов с низким сердечным выбросом сообщают и другие исследователи [77, 142, 191].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при выполнении операции коронарного шунтирования уже через 15 минут после начала искусственного кровообращения в группе левосимендана сердечный выброс был достоверно выше, а ОПСС – достоверно ниже по сравнению с

плацебо. Эффект не зависел от дозы и сохранялся как минимум 2 часа после прекращения перфузии. Препарат отличался хорошей переносимостью, не влиял на оксигенацию артериальной крови и не обладал проаритмогенным действием [186]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании введение левосимендана в дозе 12 мг/кг в течение 10 минут при выполнении операции коронарного шунтирования также показан выраженный гемодинамический эффект на систолическую функцию левого желудочка [184].

У больных с нарушенной сократительной функцией левого желудочка введение левосимендана в дозе 12 мкг/кг за 10 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 12 часов у 11 больных с синдромом низкого выброса после операций на сердце сопровождалось достоверным увеличением сердечного выброса, снижением артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов и давления в легочной артерии. В пределах 3 часов после начала инфузии левосимендана у 8 больных отмечено заметное увеличение сердечного выброса ($>30\%$) [173].

Введение левосимендана в дозе 12-24 мкг/кг за 10 мин с последующей инфузией 0,1 мкг/кг·мин максимально 29 часов при операциях на сердце высокого риска, нарушенной сократимости левого желудочка или трудностях прекращения ИК, сопровождалось достоверным увеличением СИ [170]. У больных, находящихся на ИВЛ в отделении интенсивной терапии после операций на сердце (в основном коронарное шунтирование), добавление 24-часовой инфузии левосимендана 0,1-0,2 мкг/кг/мин сопровождалось достоверным увеличением СИ, УО, ФВ и снижением индекса ОПСС [174].

Имеются сообщения об успешном применении данного препарата при терапии кардиогенного шока, связанного с развитием острой правожелудочковой недостаточности после аортокоронарного шунтирования [84, 188], в лечении острой сердечной недостаточности после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения [115].

Отдельный интерес представляет использование левосимендана в предоперационном периоде у пациентов с высоким операционным риском и/или с исходно сниженной систолической функцией миокарда [223]. L. Tritapepe, V. De Santis и соавторы [190, 242] показали, что инфузия 24мг/кг левосимендана в течение 10 минут непосредственно перед операцией АКШ уменьшают признаки повреждения миокарда. R.L. Levin с соавторами [239] сообщают о том, что 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0.1 мкг/кг/мин больным с ФВ менее 25% перед операцией АКШ способствовала существенному снижению послеоперационной смертности в течение 30 дней.

Однако обращает на себя внимание тот факт, что клинические исследования применения левосимендана у кардиохирургических больных с сердечной недостаточностью в основном посвящены оценке функционального состояния миокарда и прогностических эффектов. В частности, в доступной нам литературе мы не нашли сведений о влиянии левосимендана на структурные характеристики ЛЖ и показатели функции эндотелия у данной категории больных. В то же время сообщается о положительном эффекте левосимендана на линейные и объемные параметры ЛЖ при лечении острой сердечной недостаточности у больных с ИМ [25, 59], у новорожденного после кардиохирургической операции [61]. Следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения в отношении необходимости использования левосимендана у кардиохирургических пациентов [205, 236].

Таким образом, несмотря на достаточный опыт применения левосимендана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, реализация этой концепции в кардиохирургии не находит своего должного применения. Между тем анализ приведенных данных свидетельствует о потенциально высокой эффективности предоперационной инфузии левосимендана в сердечно-сосудистой хирургии. Описанные данные убедительно демонстрируют необходимость дальнейшего углубленного изучения и анализа перспектив применения левосимендана с целью улучшения прогноза больных, перенесших операцию на сердце.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Дизайн исследования - проспективное, рандомизированное, контролируемое, одноцентровое. Критерии включения – ИБС, потребовавшая выполнения операции АКШ; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50% от должнствующего. Конечные точки исследования – состояние внутрисердечной гемодинамики и релаксирующей способности эндотелия сосудов, степень и длительность инотропной терапии в постперфузионном и послеоперационном периоде, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и нахождения больных в отделении реанимации в послеоперационном периоде.

В основу работы положены результаты комплексного обследования 153 мужчин, больных ИБС с ХСН, в возрасте от 44 до 69 лет (средний возраст $55,2 \pm 7,4$ лет) (табл. 2). Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера (г. Уфа) в период с января 2006 г. по июнь 2009 г. Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с критериями международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем МКБ-10.

Для того чтобы оценить клиническую эффективность предоперационной инфузии сенситизатора кальция левосимендана при аортокоронарном шунтировании больные с ХСН с низкой ФВ в зависимости от метода лечения были разделены на 2 группы. Основную группу составили 91 человек, которым проводили предоперационную подготовку по оригинальной методике с применением левосимендана. Левосимендан вводили за 2-3 дня до операции. Во вторую группу – группу сравнения, вошли 62 пациента, которым в предоперационном периоде проводили стандартную терапию основного заболевания.

В качестве контрольной группы нами исследовано 36 здоровых мужчин в возрасте 38-65 лет (средний возраст $50,2 \pm 8,3$ лет), не имевших отклонений в

Таблица 2 - Возрастная характеристика больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от возраста

Возрастные группы	Количество (n = 153)	Процент (%)
44-50 лет	22	14,4
51-60 лет	84	54,9
61-70 лет	47	30,7

лабораторных тестах, данных рентгенографического и функциональных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ). Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения. В исследование были включены мужчины с хронической сердечной недостаточностью и нарушением сократимости левого желудочка менее 50%, впервые потребовавшей операции АКШ. У всех больных причиной развития ХСН явилась ишемическая болезнь сердца. Известно, что именно ИБС является наиболее частой причиной развития ХСН [16, 34, 168].

Критерии исключения из исследования:

- операции по реваскуляризации миокарда в анамнезе,
- инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 месяцев,
- тромбоэмболия легочной артерии,
- пороки сердца,
- неишемическая кардиомиопатия,
- онкологические заболевания,
- тяжелая патология печени,
- тяжелая декомпенсированная легочная патология,
- тяжелая декомпенсированная почечная патология,
- декомпенсированный сахарный диабет,
- воспалительные заболевания,

- обострение хронических заболеваний,
- предполагаемая низкая комплаентность больного.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 3. У большинства пациентов (118 человек, 77,1%) диагностировали III ФК ХСН по классификации NYHA, у 35 (22,9%) – II ФК ХСН.

Анализ тяжести состояния больных проводился по их способности к выполнению физических нагрузок с помощью теста с 6-минутной ходьбой и по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) [34]. Тест с 6-минутной ходьбой проводился в коридоре длиной 38 м. У больных, проходящих за 6 минут более 550 метров, нет признаков сердечной недостаточности. Больных, проходящих от 426 до 550 м, предлагается относить к I ФК, от 301 до 425 м – к II ФК и от 151 до 300 м – к III ФК, а менее 150 м – к IV ФК [16, 225].

Шкала определения тяжести клинического состояния больных ХСН (ШОКС) включает следующие параметры:

1. Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое.
2. Изменилась ли за последнюю неделю масса тела: 0 – нет, 1 – увеличилась.

Таблица 3 - Клиническая характеристика обследованных больных ХСН

Показатели	Больные ХСН	
	II ФК	III ФК
Количество	35	118
Возраст, лет	$52,8 \pm 5,85$	$55,9 \pm 6,92$
Давность ИБС, лет	$6,2 \pm 4,64$	$7,4 \pm 5,76$
АД, мм рт. ст.	$134,3 \pm 16,92 / 83,1 \pm 9,47$	$127,9 \pm 14,57 / 76,4 \pm 8,83$
ЧСС, уд/мин	$76,2 \pm 8,96$	$79,7 \pm 12,04$
Тест с 6-минутной ходьбой, м	$342,4 \pm 68,32$	$229,7 \pm 58,61$
ШОКС, балл	$5,1 \pm 0,76$	$8,3 \pm 0,97$

3. Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть.
4. В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом, 2 – с подушкой, 3 – сидя.
5. Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя.
6. Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких.
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть.
8. Печень: 0 – не увеличена, 1 – увеличена до 5 см, 2 – более 5 см.
9. Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка.
10. Уровень систолического АД: 0 – > 120, 1 – от 100 до 120, 2 – < 100 мм рт. ст.

В итоге количество баллов может быть от 0, что отражает отсутствие признаков ХСН, до 20, что соответствует критической выраженности симптомов декомпенсации. Клинический статус обследованных больных колебался в пределах 4-9 баллов по ШОКС (в среднем $7,6 \pm 1,53$). Все пациенты с ХСН при поступлении в стационар предъявляли жалобы на одышку, быструю утомляемость, ограничение физической активности, сердцебиение, отеки лодыжек, кашель.

По данным коронарографии у всех больных выявлено поражение двух и более коронарных артерий, в том числе стеноз ствола левой коронарной артерии был диагностирован у 54 пациентов (35,3%).

У всех обследованных пациентов имелся постинфарктный кардиосклероз. Один инфаркт перенесли 116 больных (75,8%), два и более – 37 (24,2%).

Отягощенная по ИБС наследственность установлена у 85 (55,6%) больных.

На ЭКГ отмечались рубцовые изменения – патологический зубец Q в 56,2% случаев (86 человек). У 54 (35,3%) обследованных больных была выявлена аневризма ЛЖ, как осложнение перенесенного ранее инфаркта миокарда, не требующая пластики. Сопутствующее нарушение ритма по типу

политопных экстрасистол наблюдалось у 57 (37,3%) больных, мерцательная аритмия – у 24 человек (15,7%).

Аускультативно у 98 больных (64,1%) I тон сердца был громче II тона, при этом чаще был расщепленным и расширенным. В большинстве случаев сила I тона менялась, и можно было слышать «пушечный» тон. У 92 пациентов (60,1%) выслушивался систолический шум у левого края грудины с эпицентром в 3-4 межреберье или на верхушке сердца.

При проведении рентгенологические исследования органов грудной клетки кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 50% и более) наблюдалась у 43 больных (28,1%), застой в малом круге кровообращения – в 46,4% случаев (71 человек).

Окклюзионная патология других артериальных бассейнов (брюшной аорты, почечных артерий, артерий нижних конечностей) была диагностирована у 52 больных (34,0%), поражение сосудов головного мозга и брахиоцефальных артерий – у 24 человек (15,7%), мультифокальный атеросклероз – у 31 пациента (20,3%). Реконструктивные вмешательства на других бассейнах выполнены в 9 случаях (5,9%).

Большинство исследованных больных имели сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь - 114 человек (74,5%), сахарный диабет 2 типа – 12 человек (7,8%), обструктивный бронхит – 19 человек (12,4%), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки - 14 (9,1%) пациентов.

По характеру трудовой деятельности больные распределились следующим образом: лица умственного труда - 47 человек (30,7%), физического труда – 38 человек (24,8%), инвалиды и пенсионеры - 68 человек (44,4%). Длительный стаж курильщика имели 75 человек (49,0%).

Больные ХСН II-III ФК были разделены на 2 группы конвертным методом. Основную группу составили 91 пациент (59,5%), которым была проведена предоперационная инфузия сенситизатора кальция левосимендана, обладающего положительным инотропным эффектом (Симдакс, «Orion-Pharma», Финляндия). Препарат вводили за 2-3 дня до операции в нагрузочной

дозе 12 мкг/кг в течение 10 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов. Во вторую группу – группу сравнения вошли 62 больных, которым в предоперационном периоде проводилась стандартная терапия основного заболевания.

В качестве базисной терапии все больные ХСН получали ингибиторы АПФ, диуретики, малые дозы селективных β -адреноблокаторов, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона и антиагреганты. Всем пациентам с ФВ < 20% (n = 9) в предоперационном и раннем послеоперационном периодах проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Группы были сопоставимы по возрасту и клинико-гемодинамической характеристике (табл. 4).

Всем больным выполнено аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. Операцию начинали одновременным выделением сосудистых трансплантатов и срединной стернотомией с последующим выделением внутренней грудной артерии. Канюляция аорты

Таблица 4 - Клиническая характеристика групп больных ХСН

Показатели	Больные ХСН	
	Основная группа	Группа сравнения
Количество	91	62
Возраст, лет	55,4 $\pm$ 6,72	54,8 $\pm$ 6,37
Давность ИБС, лет	7,2 $\pm$ 5,48	7,0 $\pm$ 5,52
ФК ХСН	2,81 $\pm$ 0,06	2,74 $\pm$ 0,06
АД, мм рт. ст.	130,4 $\pm$ 14,36/ 78,6 $\pm$ 8,62	128,8 $\pm$ 15,41/ 77,1 $\pm$ 8,23
ЧСС, уд/мин	79,3 $\pm$ 11,27	78,4 $\pm$ 10,59
Тест с 6-минутной ходьбой, м	236,8 $\pm$ 74,25	282,9 $\pm$ 83,47
ШОКС, балл	7,7 $\pm$ 1,23	7,5 $\pm$ 1,16

аортальной канюлей и правого предсердия с нижней полой веной двухпросветной канюлей. Использовали методику полного ИК в нормотермическом режиме, с перфузионным индексом 2,5 (аппарат «Stockert SIII», Германия, мембранные оксигенаторы фирмы «Dideco»). После наложения аортального зажима кардиоплегию проводили в корень аорты холодным калиевым раствором +4 гр. по С (по прописи St. Thomas) с последующим введением раствора «Кустодиол» из расчета 15 мл/кг. После наложения дистальных анастомозов снимали зажим с аорты и накладывали проксимальные анастомозы на боковом отжиме. После реваскуляризации миокарда и стабилизации гемодинамики прекращали ИК, деканюлировали аорту и правые отделы сердца, дренировали средостение, полость перикарда, проводили остеосинтез грудины и накладывали послойно швы на рану.

Методика анестезиологического пособия включала в себя:

1) премедикацию: вечером – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг; утром – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг, морфина гидрохлорид 0,1-0,15 мг/кг. После установки центральных венозных катетеров в положении больного сидя приводилась катетеризация эпидурального пространства на уровне Th 2-4 катетером диаметром 18 G на глубину 5-7 см. После введения тест-дозы 80 мг 2% лидокаина вводилась основная доза наропина 0,75% в дозе 1-1,5 мг/кг, через 3,5 часа поддерживающая доза 0,75% наропина в дозе 0,5 мг/кг;

2) индукцию – пропофол 1-1,5 мг/кг, фентанил 5 мкг/кг, ардуан 0,1 мг/кг. Проводили интубацию трахеи и начинали ИВЛ аппаратом «Primus» фирмы «Dreger» в режиме IPPV кислородно-воздушной смесью с FiO_2 0,45-0,50, в потоке свежего газа 1,5-2 л/мин, ДО – 10-12 мл/кг, ЧДД - 7-11 в мин, ПДКВ - 3-5 мм.вод.ст.;

3) поддержание анестезии проводили ингаляцией севофлюорана 0,6-0,8 МАК, ардуана 0,02-0,05 мг/кг/час. На этапе ИК поддержание анестезии продолжали пропофолом в дозе 1,5-2 мг/кг/час и однократно ардуан 0,05 мг/кг в контур аппарата ИК.

Объем интраоперационной инфузионной терапии в сравниваемых группах больных был сопоставим и в среднем составлял $3,2 \pm 0,41$ л. (табл. 5). Положительный интраоперационный водный баланс с учетом физиологических и патологических потерь составил в основной группе $1,0 \pm 0,47$ л, в группе сравнения - $1,3 \pm 0,52$ л.

В послеоперационном периоде обезболивание осуществляли непрерывной инфузией ропивакаина 0,2% со скоростью 5-10 мл\час в перидуральное пространство в течение 2 суток. Инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами в обеих группах проводилась в сопоставимом объеме (табл. 5). С учетом физиологических и патологических потерь положительный суточный водный баланс составлял в основной группе $0,27 \pm 0,08$ л/сутки, в группе сравнения - $0,30 \pm 0,05$ л/сутки. Следовательно, сравниваемые группы больных не различались достоверно по объемам инфузионной нагрузки. В раннем послеоперационном периоде, по необходимости, проводилась инотропная поддержка катехоламинами.

Таблица 5 – Характеристика проводимой инфузионной терапии у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца

	Основная группа	Группа сравнения
Интраоперационный период		
Объем инфузионной терапии	$3,1 \pm 0,27$ л	$3,3 \pm 0,31$ л
Физиологические и патологические потери	$2,1 \pm 0,29$ л	$2,1 \pm 0,33$ л
Водный баланс	$1,0 \pm 0,47$ л	$1,3 \pm 0,52$ л
Ранний послеоперационный период		
Объем инфузионной терапии	$2,7 \pm 0,32$ л/сутки	$3,1 \pm 0,37$ л/сутки
Физиологические и патологические потери	$2,4 \pm 0,29$ л/сутки	$2,8 \pm 0,33$ л/сутки
Суточный водный баланс	$0,27 \pm 0,08$ л/сутки	$0,30 \pm 0,05$ л/сутки

Аортокоронарное шунтирование четырех и более артерий выполнено 18 (11,8%) больным, трех артерий - 123 (80,4%), двух артерий – 12 (7,8%) пациентам. В среднем длительность ИК составила $81,4 \pm 21$ мин, ишемии миокарда – 59 ± 11 мин. Сравнительная характеристика операционных параметров пациентов основной и контрольной групп отражает таблица 6.

Таблица 6 - Операционные параметры изучаемых групп

Параметры	Основная группа (N = 91)	Группа сравнения (N = 62)
Длительность ИК (мин)	$82,7 \pm 14,64$	$77,6 \pm 13,72$
Длительность окклюзии аорты (мин)	$61,2 \pm 6,33$	$57,3 \pm 6,07$
Количество шунтов	$3,3 \pm 0,12$	$2,9 \pm 0,14$

2.2. Методы исследования

2.2.1 Методы исследования внутрисердечной гемодинамики

Параметры внутрисердечной гемодинамики оценивались по данным эхокардиографического исследования на аппарате «HDI 5000» (фирма «Филипс», США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Диагностика проводилась в режиме серой шкалы с применением цветного картирования и спектрального доплера. Использовались широкополосные датчики 2,5/2,0 МГц и секторные 3,5/2,7 МГц. Линейные размеры определялись в М- и В-режимах, сократительная способность желудочков оценивалась в В-режиме.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась по следующим показателям: конечный диастолический размер (КДР); конечный систолический размер (КСР); конечный диастолический объем (КДО); конечный систолический объем (КСО); ударный объем (УО); фракция выброса (ФВ); фракция укорочения переднезаднего размера левого желудочка (ФУ).

Значения КДО и КСО были получены при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм. Для этой цели использовали модифицированный метод Simpson (метод дисков), основанный на планиметрическом определении и суммировании площадей 20 дисков, представляющих собой своеобразные поперечные срезы левого желудочка на разных уровнях [111].

2.2.2. Методы исследования сосудистого эндотелия

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия исследовали величину эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по приросту расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «HDI 5000» фирмы «Филипс», США. Датчики располагались на фиксированном участке верхней конечности, что позволяло оценить диаметр сосуда с точностью до 0,1-0,2 мм. Диаметр сосуда определяли как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику доплеровским сигналом. Объемные показатели кровотока рассчитывали, исходя из диаметра артерий и скорости кровотока.

Исследование проводили в горизонтальном положении. Стимулом, вызывающим эндотелийзависимую (ЭЗВД) дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, суть которой заключается в следующем. На верхнюю треть плеча накладывали манжету, создавая давление 200-300 мм рт. ст., что приводило к блокированию кровотока в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Диаметр сосуда измеряли через 30-90 секунд после декомпрессии.

Скорость кровотока оценивали в покое и сразу после снятия манжеты. Измерение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока проводили непосредственно с видеозаписи. Диаметр плечевой артерии измеряли по границе между средним и адвентициальным слоями передней и задней стенок. Во всех случаях потокозависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа рассчитывали отношением изменения диаметра

плечевой артерии в течение реакции гиперемии к ее диаметру в покое. Эти изменения представлены в процентном соотношении относительно исходного диаметра, принятого за 100%.

Спустя 15 мин. проводилась контрольная проба с экзогенными нитратами, которые, действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, вызывали расширение артерий во всех случаях (эндотелийнезависимая вазодилатация).

Считали нормальной реакцией плечевой артерии ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более 9,5% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими. Эндотелийнезависимая вазодилатация в норме не ниже 19% [46, 73].

Клиническая оценка кардиопротективных свойств левосимендана у оперированных больных была основана на следующих показателях:

- частота периоперационной ишемии и инфаркта миокарда;
- потребность в инотропной поддержке в периоперационном периоде;
- частота возникновения нарушений ритма сердца;
- потребность в дефибрилляции для восстановления ритма сердца после снятия зажима с аорты при выполнении операций в условиях искусственного кровообращения;
- потребность в использовании ВАБК в периоперационном периоде;
- длительность ИВЛ в послеоперационном периоде;
- время, проведенное пациентом в отделении интенсивной терапии.

Исследование внутрисердечной гемодинамики и эндотелийзависимой дилатации периферических артерий проводили при поступлении, через 48 часов после инфузии левосимендана и через 48 часов после АКШ.

2.2.3. Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью биометрических методов анализа [103, 105]. Вычислялись среднее арифметическое значение (M), средняя ошибка средней арифметической (m).

Для анализа признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, применяли метод выявления различия признаков по средним величинам. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия χ^2 . Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Математические вычисления проводились на персональном компьютере с использованием стандартной программы «Microsoft Excel-98» и пакета стандартных статистических программ Statistica 6,0 и SPSS 16,0. Для построения графиков и таблиц использовался «Excel for Windows-98».

Глава 3. Состояние внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью со сниженной сократимостью левого желудочка

3.1. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка

В настоящем исследовании оценка степени дисфункции ЛЖ и клинических признаков проводилась на начальном этапе исследования при поступлении в стационар, через 48 часов после инфузии левосимендана непосредственно перед АКШ и через 48 часов после операции. У всех больных был проведен анализ параметров внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХО-кардиографии. Полученные результаты сопоставлялись с данными эхокардиографии у здоровых лиц (табл. 7).

Как видно из таблицы 7, в контрольной группе величины изученных показателей гемодинамики соответствовали таковым других авторов [19, 33].

У кардиохирургических больных ИБС с ХСН наблюдались существенные сдвиги в структурных показателях – возрастание КДР на 23,1%, КСР на 43,2%, КДО на 50,6%, КСО на 139,5%, прогрессирующие с увеличением функционального класса сердечной недостаточности. Так, при ХСН II и III ФК средние значения линейных и объемных характеристик левого желудочка существенно превышали контрольные величины (рис. 1). При этом у пациентов с ХСН III ФК величины КСР, КДО и КСО существенно превысили уровни при ХСН II ФК соответственно на 14,6%, 19,9% и 29,3% ($p < 0,05$).

Одним из информативных критериев ХСН является КДР, поскольку позволяет оценить степень расширения полости ЛЖ - основного патогенетического звена постинфарктного ремоделирования. Величина КДР более 6 см, считается, что наиболее характерным признаком сердечной недостаточности, обусловленной ИБС [35]. При ХСН II ФК значения КДР

Таблица 7 - Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 36)	Больные ХСН	
		II ФК (n = 35)	III ФК (n = 118)
КДР (см)	$4,7 \pm 0,18$	$5,4 \pm 0,43^a$	$6,0 \pm 0,48^a$
КСР (см)	$3,1 \pm 0,14$	$4,1 \pm 0,24^{ab}$	$4,7 \pm 0,33^{ab}$
КДО (мл)	$108,7 \pm 6,31$	$148,6 \pm 10,24^a$	$178,2 \pm 13,55^{ab}$
КСО (мл)	$39,2 \pm 3,06$	$84,1 \pm 5,72^a$	$108,7 \pm 8,26^{ab}$
ФУ (%)	$34,9 \pm 2,64$	$21,4 \pm 1,52^a$	$20,6 \pm 1,39^a$
УО (мл)	$68,4 \pm 3,82$	$63,7 \pm 3,46$	$61,9 \pm 3,84$
ФВ (%)	$63,3 \pm 3,19$	$42,6 \pm 4,83^a$	$36,2 \pm 4,74^{ab}$

Примечание: ^a – различие со значением в контрольной группе, ^b – в группе больных с ХСН II ФК достоверно ($p < 0,05$)

превышали данный «критический» уровень у 8 (22,6%) больных, а при ХСН III – у 69 (58,5%) больных. Следует отметить, что все эти пациенты перенесли один и более инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q. Известно, что величина КДР хорошо коррелирует с фракцией укорочения переднезаднего размера (ФУ) левого желудочка [70, 90]. В группе здоровых лиц ФУ превысила 30%, т.е. соответствовала литературным данным [111]. У пациентов с сердечной недостаточностью средние значения данного параметра оказались существенно ниже, чем у здоровых лиц – на 38,7% при ХСН II ФК ($p < 0,01$) и на 41,0% при ХСН III ФК ($p < 0,01$), а в целом на 40,4% ($p < 0,01$). При этом величина ФУ при ХСН II ФК не отличалась достоверно от показателей у больных с ХСН более высокого ФК.

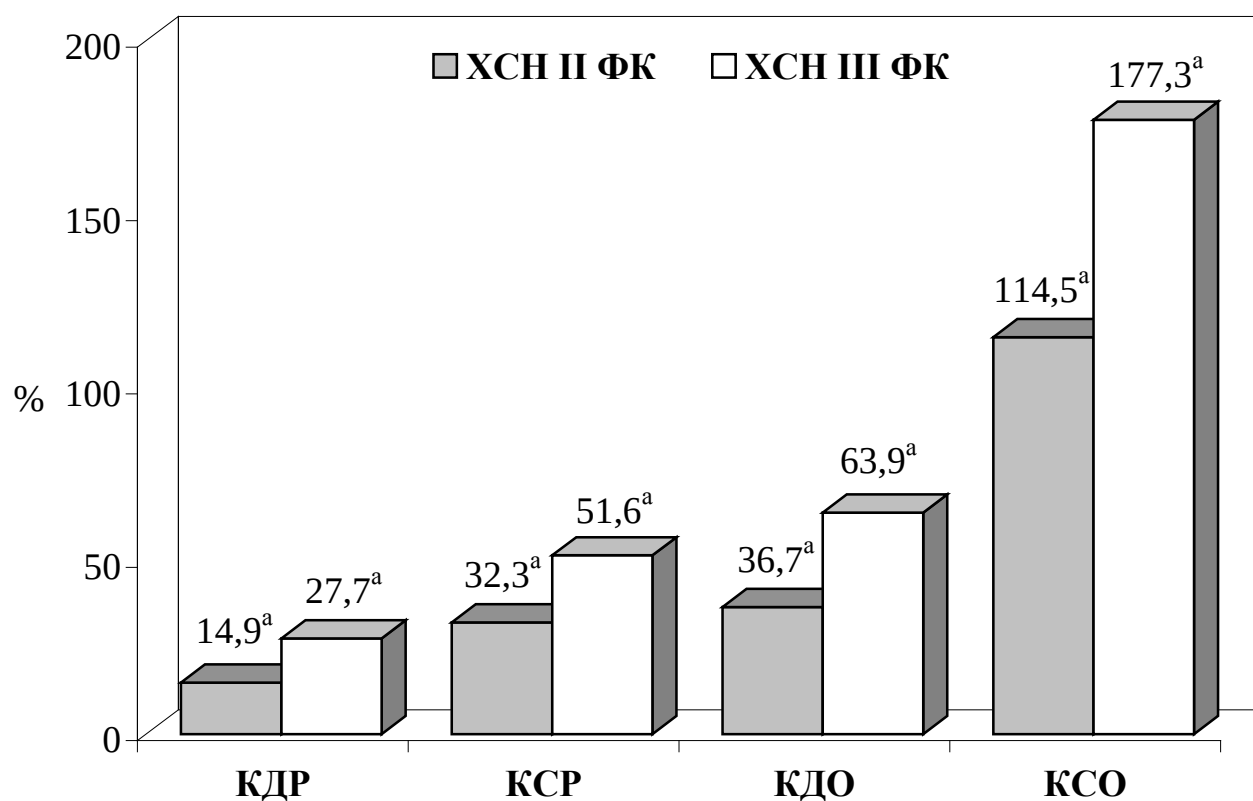


Рисунок 1. Изменение структурных характеристик левого желудочка у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса ХСН по сравнению с контролем (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

Одним из важнейших показателей функционального состояния левого желудочка является ударный объем (УО). Обнаружено, что величина данного параметра гемодинамики, несмотря на тенденцию к снижению, не отличалась от контрольных уровней в обеих группах больных, независимо от функционального класса ХСН (табл. 7).

Функциональное состояние ЛЖ оценивалось по его фракции выброса (ФВ) - информативного показателя сократительной способности миокарда. В нашем исследовании у всех обследованных пациентов по данным ЭХО-графии отмечалось снижение ФВ до 37,7% (на 40,5%, $p < 0,01$). По мере увеличения тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности наблюдалось прогрессирующее снижение ФВ (табл. 7). Так, у больных с ХСН II ФК ее величина была достоверно ниже значений у здоровых лиц на 32,7% ($p < 0,01$) У

пациентов с ХСН III ФК показатели ФВ оказались существенно снижены по сравнению со значениями не только в контрольной группе (на 42,8%, $p < 0,01$), но и в группе больных с ХСН II ФК (на 17,7%, $p < 0,05$).

Полученные результаты в целом согласуются с литературными данными и показывают, что при ХСН по мере увеличения ФК заболевания значимо возрастают линейные и объемные характеристики ЛЖ, а показатели сократительной способности, наоборот, существенно снижаются.

Анализ распределения больных ХСН по степени снижения ФВ показал, что в группе ХСН II ФК у подавляющего большинства больных (32 человека, 91,4%) величина ФВ была выше 30% - неблагоприятного прогностического признака (табл. 8). В группе ХСН III ФК ФВ менее данного «критического» уровня отмечалась у 37 (31,4%) больных.

При этом характер распределения больных по выраженности дефицита сердечного выброса в группе пациентов с ХСН II ФК существенно отличался от такового в группе больных ХСН III ФК ($\chi^2 = 20,68$, $p < 0,001$).

При сопоставлении значений параметров внутрисердечной гемодинамики у больных с одинаковой степенью дефицита ФВ существенных различий между показателями при ХСН II и III функциональных классов не обнаружено (табл. 9).

Таблица 8 - Показатели фракции выброса левого желудочка у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Фракция выброса	Больные ХСН			
	II ФК (n = 35)		III ФК (n = 118)	
	абс.	%	абс.	%
50-40%	24	68,6	33	28,0
39-30%	8	22,9	48	40,7
29-20%	3	8,6	28	23,7
< 20%	-	-	9	7,6

Таблица 9 - Показатели внутрисердечной гемодинамики больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка ($M \pm m$)

Показатели	Фракция выброса, больные ХСН						
	50-40%		39-30%		29-20%		< 20%
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	III ФК
ФВ (%)	45,8 ± 2,17	44,3 ± 2,24	35,7 ± 1,96 ^а	36,4 ± 2,03 ^а	26,4 ± 0,52 ^{а б}	25,7 ± 1,46 ^{а б}	18,3 ± 0,92 ^{а б в}
КДР (см)	5,3 ± 0,24	5,6 ± 0,29	6,0 ± 0,32 ^а	6,2 ± 0,36 ^а	6,2 ± 0,14 ^а	6,5 ± 0,38 ^а	6,6 ± 0,34 ^а
КСР (см)	4,2 ± 0,20	4,4 ± 0,23	4,9 ± 0,27 ^а	5,1 ± 0,28 ^а	4,8 ± 0,16 ^а	5,2 ± 0,31 ^а	5,8 ± 0,27 ^{а б в}
КДО (мл)	151,8 ± 7,36	157,3 ± 7,94	186,9 ± 9,58 ^а	192,6 ± 10,32 ^а	201,4 ± 5,74 ^а	208,4 ± 11,26 ^а	216,3 ± 8,48 ^{а б}
КСО (мл)	83,2 ± 4,21	84,7 ± 4,16	124,5 ± 6,31 ^а	129,4 ± 6,48 ^а	128,6 ± 3,46 ^а	134,2 ± 7,13 ^а	142,6 ± 6,24 ^{а б}
ФУ (%)	21,7 ± 1,08	23,1 ± 1,03	20,3 ± 1,06	19,2 ± 1,04 ^а	19,4 ± 0,25 ^а	18,9 ± 1,02 ^а	16,8 ± 0,69 ^{а б}
УО (мл)	65,3 ± 3,28	68,9 ± 3,52	58,7 ± 3,13 ^а	60,7 ± 3,38 ^а	52,1 ± 1,76 ^{а б}	53,4 ± 2,68 ^{а б}	48,2 ± 2,24 ^{а б в}

Примечание: При одинаковом ФК ХСН: ^а – различие со значениями у больных с ФВ 50-40%, ^б – ФВ 39-30%, ^в – 29-20% достоверно ($p < 0,05$)

В то же время у кардиохирургических больных с ХСН наблюдается заметная тенденция к возрастанию линейных и объемных характеристик ЛЖ по мере уменьшения величины ФВ. При этом различия с показателями при ФВ 50-40% оказались статистически значимыми в обеих группах больных (рис. 2).

У пациентов с ХСН III ФК и ФВ менее 20% выявлены достоверно более высокие показатели КДО и КСО, чем у больных с ХСН того же ФК и ФВ 39-30% - соответственно, на 12,3% и 10,2% ($p < 0,05$), а величина КСР – по

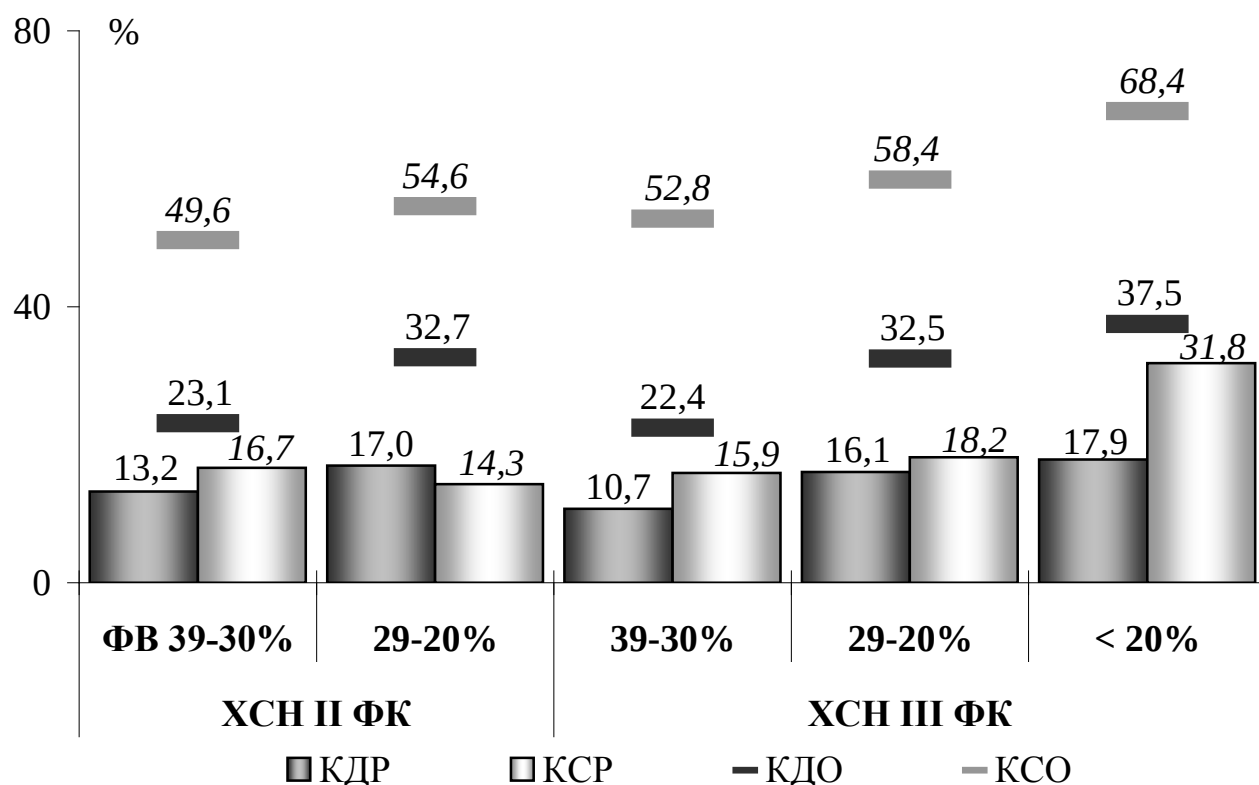


Рисунок 2. Изменение структурных характеристик левого желудочка у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от степени дефицита фракции выброса по сравнению со значениями при ФВ 50-40%

сравнению со значениями не только при ФВ 39-30% (на 13,7%, $p < 0,05$), но и при ФВ 29-20% (на 11,5%, $p < 0,05$).

В обеих группах больных обращает на себя внимание достоверное снижение величин ФВ и УО по мере возрастания степени нарушения сократительной функции ЛЖ (рис. 3).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты анализа внутрисердечной гемодинамики у кардиохирургических больных с ХСН, развившейся на фоне ИБС, и сниженной сократимостью левого желудочка в целом согласуются с литературными данными и показывают, что степень дефицита ФВ существенно влияет на параметры левых отделов сердца и выраженность гемодинамических сдвигов.

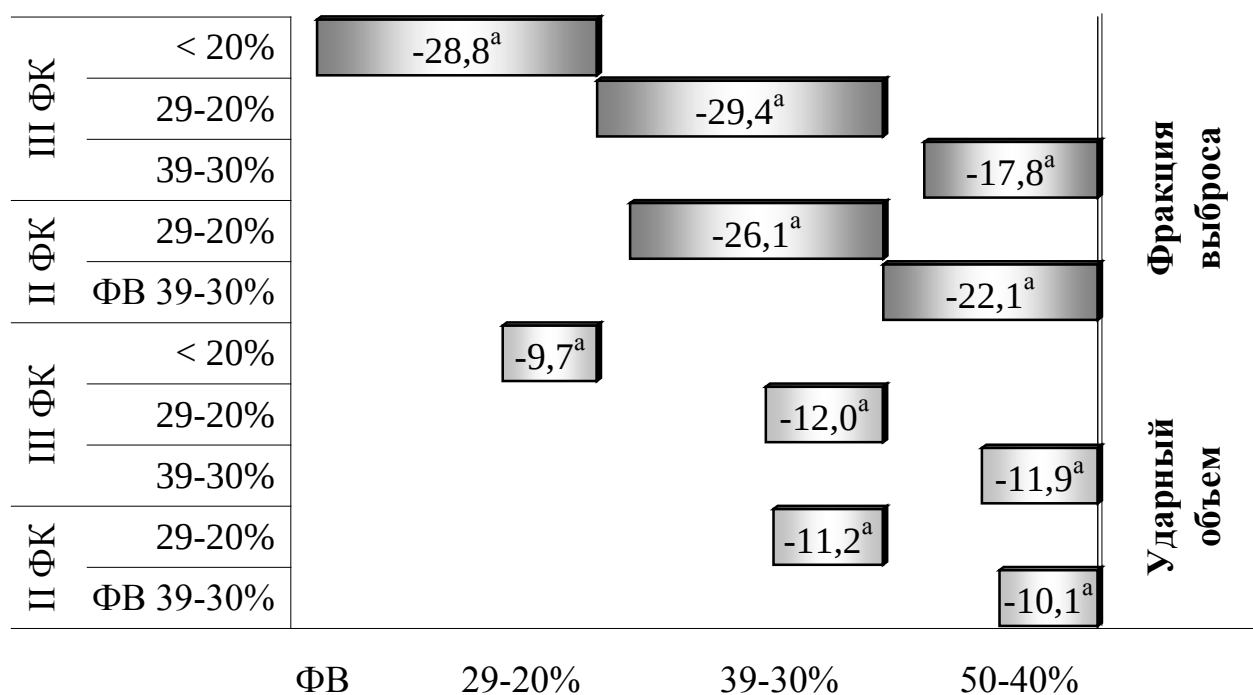


Рисунок 3. Изменение величин ударного объема и фракции выброса левого желудочка у больных с ХСН II и III ФК зависимости от степени дефицита фракции выброса по сравнению со значениями в подгруппе с более высокой ФВ (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

3.2. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка

Среди нейрогормональных расстройств при ХСН особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции, характеризующейся уменьшением способности эндотелиальных клеток высвобождать вазодилатирующие факторы при сохранном или повышенном образовании вазоконстрикторных субстанций, что стимулирует стойкую вазоконстрикцию и приводит к падению периферического кровотока. Нами была исследована эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии – показатель релаксирующей способности эндотелия кровеносных сосудов (табл. 10).

Установлено, что у больных ИБС с ХСН происходит статистически значимое снижение величины ЭЗВД по сравнению с контролем – на 56,7% ($p < 0,001$). Анализ значений данного параметра в зависимости от тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности показал, что с возрастанием функционального класса заболевания происходит существенное снижение его величины. Величина ЭЗВД у пациентов с ХСН II ФК оказалась

Таблица 10 - Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности ($M \pm m$)

Группы	N	ЭЗВД (%)
Контроль	36	$11,1 \pm 0,14$
Больные ХСН	153	$4,8 \pm 0,67^a$
- ХСН II ФК	35	$5,5 \pm 0,43^{a\delta}$
- ХСН III ФК	118	$4,6 \pm 0,45^{a\delta}$

Примечание: ^a – различие со значением в контрольной группе, ^б – в группе больных с ХСН II ФК достоверно ($p < 0,05$)

на 16,4% ($p < 0,05$) выше, чем у больных с сердечной недостаточностью более высокого функционального класса. При этом в обеих группах больных значения ЭЗВД были достоверно ниже уровней у здоровых лиц: на 50,5% – в группе ХСН II ФК, на 58,6% - в группе ХСН III ФК ($p < 0,001$).

Обнаруживается взаимосвязь между величиной данного показателя и степенью сократительной дисфункции ЛЖ, тогда как у больных с различным функциональным классом ХСН и одинаковыми уровнями ФВ различия оказались недостоверными. (табл. 11). Так, при ФВ 50-40% показатели ЭЗВД в группе ХСН II ФК значимо превышали величины у больных с ФВ 39-30% и ФВ 29-20% - на 16,7% и 36,6%, соответственно ($p < 0,05$); в группе ХСН III ФК

Таблица 11 - Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка ($M \pm m$)

Фракция выброса	N	ЭЗВД (%)
ФВ 50-40%	57	$5,7 \pm 0,28$
- ХСН II ФК	24	$5,6 \pm 0,27$
- ХСН III ФК	33	$5,7 \pm 0,24$
ФВ 39-30%	56	$4,6 \pm 0,29^a$
- ХСН II ФК	8	$4,8 \pm 0,23^a$
- ХСН III ФК	48	$4,6 \pm 0,22^a$
ФВ 29-20%	31	$3,9 \pm 0,26^{a\delta}$
- ХСН II ФК	3	$4,1 \pm 0,20^{a\delta}$
- ХСН III ФК	28	$3,9 \pm 0,19^{a\delta}$
ФВ < 20%	9	$3,3 \pm 0,14^{a\delta\epsilon}$
- ХСН II ФК	0	-
- ХСН III ФК	9	$3,3 \pm 0,14^{a\delta\epsilon}$

Примечание: При одинаковом ФК ХСН: ^a – различие со значениями у больных с ФВ 50-40%, ^δ – ФВ 39-30%, ^ε – 29-20% достоверно ($p < 0,05$)

с ФВ 39-30% - на 23,9% ($p < 0,05$), с ФВ 29-20% - на 46,2%, с ФВ < 20% - на 72,7% ($p < 0,01$). Для ФВ 39-30% эти различия составили с ФВ 29-20% в группах ХСН II и III ФК – 17,1% и 17,9%, соответственно; с ФВ < 20% и ХСН III ФК - 39,4% ($p < 0,05$). Для ХСН III ФК у больных с ФВ 29-20% величина ЭЗВД была на 18,2% выше, чем у больных с ФВ < 20% ($p < 0,05$).

Следует отметить существенное снижение величины ЭЗВД по мере возрастания степени нарушения инотропной функции ЛЖ (рис. 4).

Таким образом, результаты анализа релаксирующей способности эндотелия сосудов у больных ХСН со сниженной сократимостью ЛЖ свидетельствуют о нарушении дилатационных свойств сосудистой стенки, проявляющемся в существенном снижении величины ЭЗВД. При этом степень эндотелиальной дисфункции возрастала по мере снижения ФВ и была максимальна у пациентов с ХСН III ФК и ФВ < 20%.

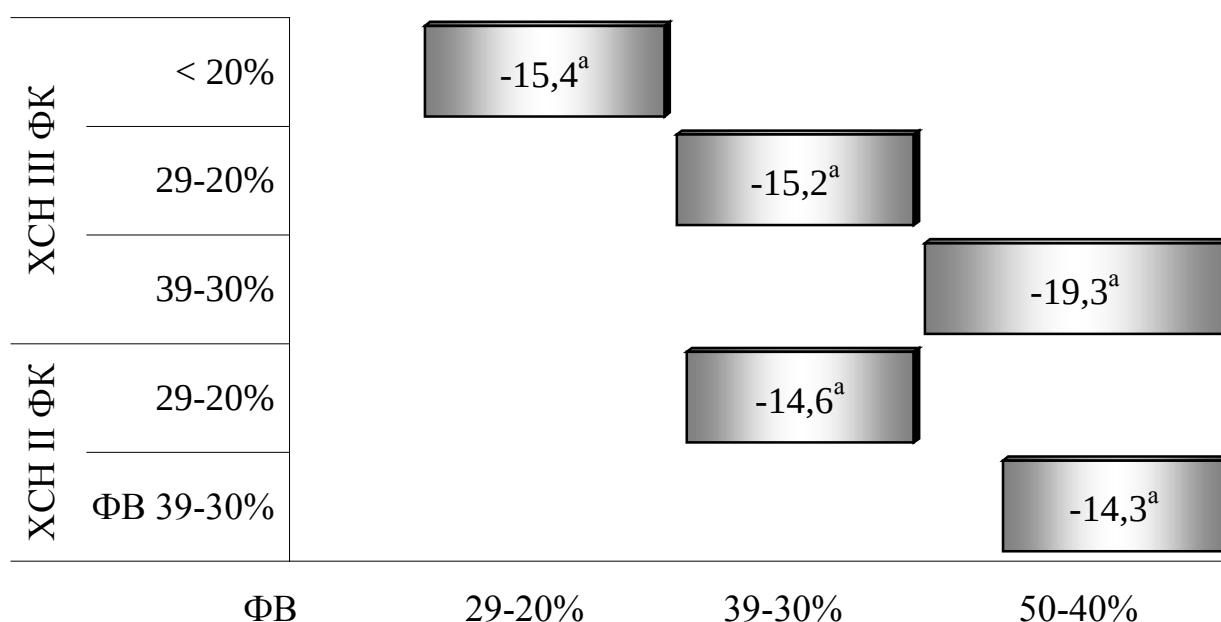


Рисунок 4. Изменение величины эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ИБС от степени дефицита фракции выброса по сравнению со значениями в подгруппе с более высокой ФВ (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

Глава 4. Оценка воздействия левосимендана на течение предперфузионного периода у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка

4.1. Воздействие левосимендана на внутрисердечную гемодинамику у исследуемых пациентов

В период введения левосимендана нами не было отмечено сколько-либо значимых изменению параметров гемодинамики, усугубления имевшихся аритмий и проявления фатально опасных аритмий. При оценке влияния превентивной терапии левосименданом на состояние внутрисердечной гемодинамики у больных основной группы через 48 часов после инфузии установлено заметное улучшение большинства исследованных показателей (табл. 12).

Обращает на себя внимание возрастание величин ФВ (на 22,1%) и ФУ (на 10,8%), однако эти изменения оказались статистически незначимыми и носили характер тенденции. В группе сравнения значения всех параметров

Таблица 12 – Влияние левосимендана на показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 91)		Группа сравнения (n = 62)	
	исходно	через 48 ч.	исходно	через 48 ч.
КДР (см)	$6,0 \pm 0,31$	$5,8 \pm 0,33$	$5,9 \pm 0,33$	$5,8 \pm 0,29$
КСР (см)	$4,9 \pm 0,25$	$4,6 \pm 0,28$	$4,7 \pm 0,24$	$4,6 \pm 0,26$
КДО (мл)	$182,4 \pm 9,76$	$174,8 \pm 9,66$	$178,3 \pm 9,57$	$176,7 \pm 9,84$
КСО (мл)	$113,2 \pm 7,18$	$107,8 \pm 7,24$	$111,6 \pm 7,29$	$109,3 \pm 8,52$
ФУ (%)	$20,3 \pm 1,14$	$22,5 \pm 1,29$	$20,7 \pm 1,13$	$21,4 \pm 1,06$
УО (мл)	$60,5 \pm 3,24$	$65,9 \pm 3,47$	$62,8 \pm 3,36$	$63,3 \pm 3,94$
ФВ (%)	$35,7 \pm 4,68$	$43,6 \pm 4,85$	$38,2 \pm 4,79$	$39,6 \pm 4,87$

также не отличались достоверно от исходных уровней. В обеих группах больных, как и при поступлении, все показатели внутрисердечной гемодинамики, за исключением значений УО, существенно отличались от значений у здоровых лиц (рис. 5).

Анализ динамики гемодинамических показателей в зависимости от показателей ФВ показал значимое улучшение инотропной функции миокарда ЛЖ в основной группе больных (табл. 13). Величина ФВ превысила уровни до лечения от 12,3% у пациентов данной группы с исходной ФВ 50-40% до 43,3% у пациентов с начальной ФВ 29-20% (рис. 6). У 82 из 91 больного основной группы (90,1%) значения ФВ стали выше 30%.

Среди больных группы сравнения на фоне проводимого лечения отмечалось возрастание ФВ на 3,5-7,5%, однако это повышение было

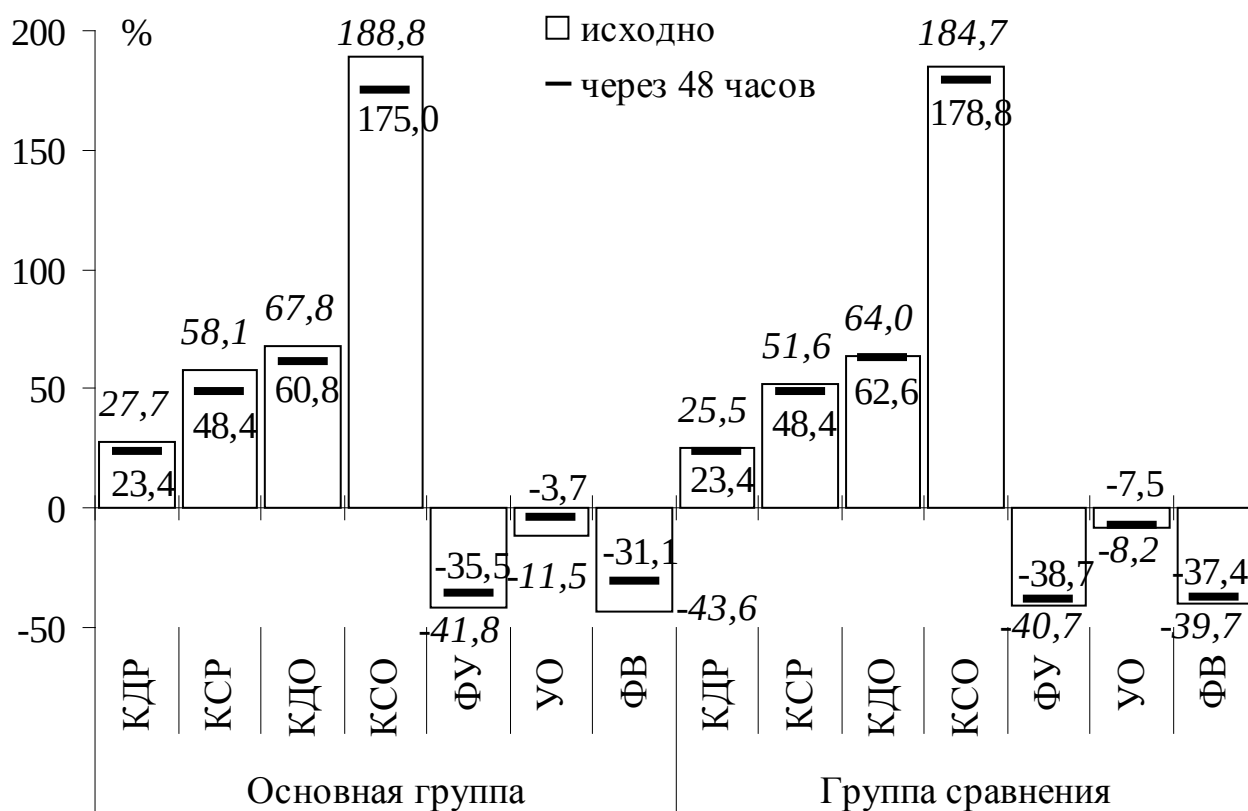


Рисунок 5. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в предперфузионном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем

Таблица 13 – Влияние левосимендана на показатели фракции выброса левого желудочка у больных осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

ФВ	ФВ (%)					
	Основная группа (n = 91)			Группа сравнения (n = 62)		
	n	исходно	ч/з 48 ч.	n	исходно	ч/з 48 ч.
50-40%	31	43,9 ± 1,68	49,3 ± 1,76 ^a	26	45,2 ± 1,74	46,8 ± 1,76
39-30%	34	35,8 ± 1,43	43,7 ± 1,58 ^a	22	37,1 ± 1,52	39,4 ± 1,58 ^б
29-20%	17	26,1 ± 1,17	37,4 ± 1,36 ^a	14	25,4 ± 1,08	27,3 ± 1,13 ^б
< 20%	9	18,3 ± 0,92	23,8 ± 1,24 ^a	-	-	-

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие с исходным значением, ^б – со значением в основной группе достоверно ($p < 0,05$)

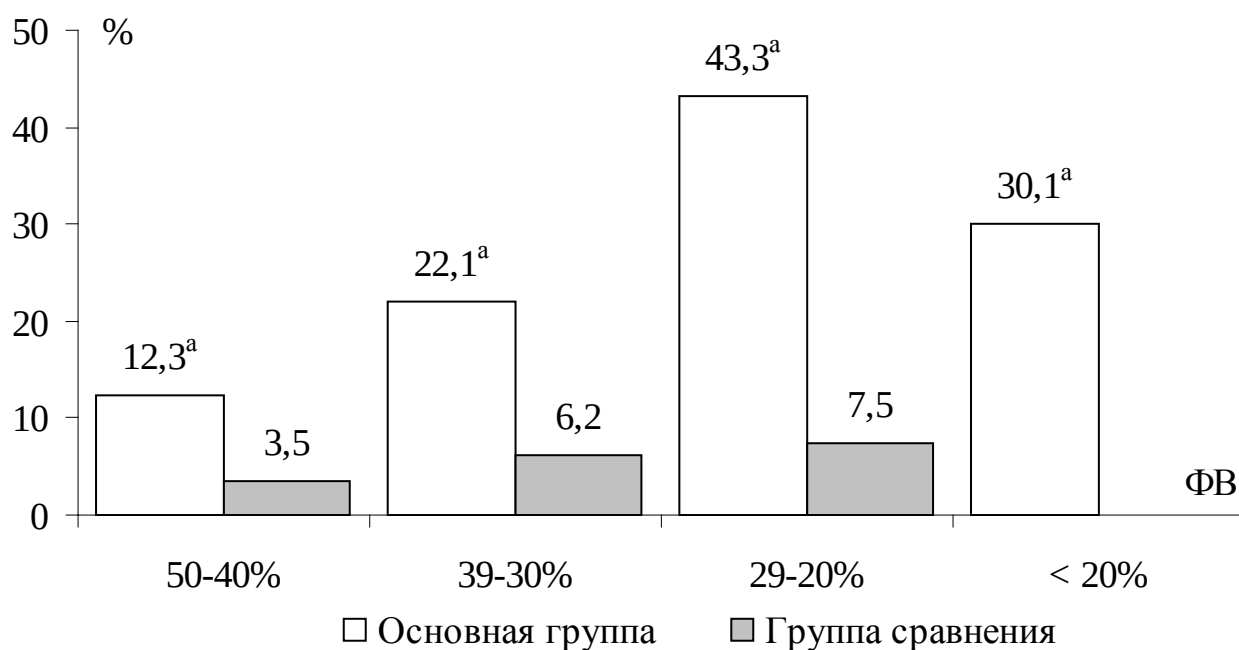


Рисунок 6. Изменение показателей фракции выброса левого желудочка у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с исходными значениями (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

недостовверным (табл. 13, рис. 6). При этом величины ФВ у пациентов основной группы с исходной ФВ 39-30% и 29-20% оказались существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобными уровнями ФВ – соответственно, на 10,9% и 37,0% ($p < 0,05$).

Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику, в обеих группах у всех больных показатели ФВ остались значимо ниже уровней у здоровых лиц (рис. 7).

При изучении динамики структурных характеристик ЛЖ во взаимосвязи со степенью дефицита ФВ обеих группах больных отмечалось некоторое уменьшение конечных систолических и диастолических размеров и объемов, однако эти различия были статистически незначимыми (табл. 14).

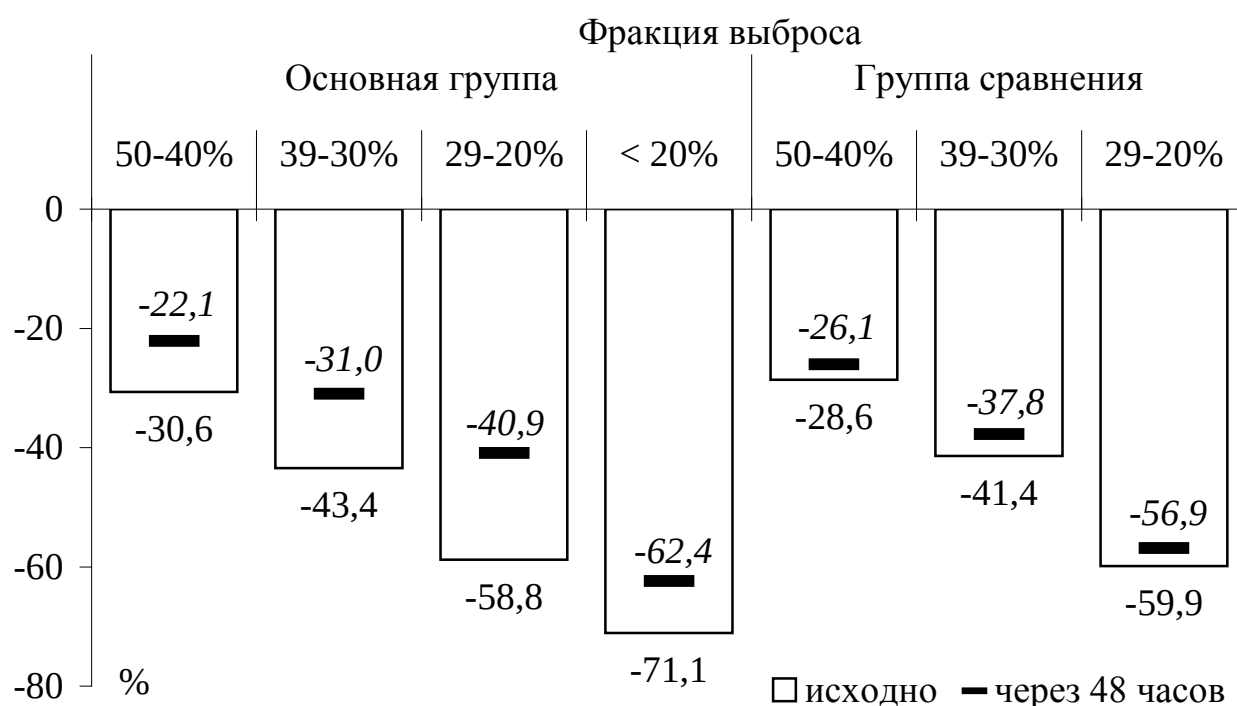


Рисунок 7. Изменение показателей фракции выброса левого желудочка у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

Таблица 14 – Влияние левосимендана на показатели внутрисердечной гемодинамики у кардиохирургических больных в зависимости от фракции выброса левого желудочка ($M \pm m$)

ФВ	КДР (см)		КСР (см)		КДО (мл)		КСО (мл)		ФУ (%)		УО (мл)	
	исход- но	ч/з 48 ч.	исход- но	ч/з 48 ч.	исход- но	ч/з 48 ч.	исход- но	ч/з 48 ч.	исход- но	ч/з 48 ч.	исход- но	ч/з 48 ч.
Основная группа (n = 91)												
50-40%	5,5 ± 0,23	5,3 ± 0,21	4,4 ± 0,18	4,1 ± 0,19	154,7 ± 7,24	146,2 ± 6,89	84,6 ± 3,73	77,9 ± 3,76	21,8 ± 1,02	24,1 ± 1,17 ^a	66,3 ± 3,48	69,8 ± 3,56
39-30%	6,2 ± 0,26	5,9 ± 0,26	5,1 ± 0,23	4,8 ± 0,22	190,2 ± 9,36	182,8 ± 8,74	127,2 ± 6,28	119,6 ± 5,84	19,7 ± 1,06	22,3 ± 1,04 ^a	59,6 ± 2,73	66,2 ± 3,28 ^a
29-20%	6,4 ± 0,31	6,1 ± 0,28	5,1 ± 0,26	4,7 ± 0,24	204,8 ± 9,58	193,3 ± 9,62	132,3 ± 6,72	124,8 ± 6,25	19,0 ± 0,97	21,8 ± 1,03 ^a	52,9 ± 2,12	59,3 ± 2,47 ^a
< 20%	6,6 ± 0,34	6,4 ± 0,32	5,8 ± 0,27	5,4 ± 0,26	216,3 ± 8,48	208,6 ± 8,27	142,6 ± 6,24	133,7 ± 6,29	16,8 ± 0,69	18,4 ± 0,74 ^a	48,2 ± 2,24	54,9 ± 2,38 ^a
Группа сравнения (n = 62)												
50-40%	5,4 ± 0,25	5,3 ± 0,22	4,2 ± 0,18	4,1 ± 0,21	152,6 ± 7,38	150,7 ± 7,43	83,4 ± 4,06	81,6 ± 3,82	23,4 ± 1,04	23,8 ± 1,06	68,7 ± 3,27	68,4 ± 3,42
39-30%	6,1 ± 0,28	5,9 ± 0,29	5,0 ± 0,24	4,8 ± 0,24	192,4 ± 9,52	189,2 ± 9,46	131,0 ± 6,23	127,2 ± 6,41	18,8 ± 0,97	20,4 ± 1,01	60,1 ± 3,14	62,6 ± 3,27
29-20%	6,6 ± 0,34	6,4 ± 0,32	5,2 ± 0,27	5,1 ± 0,23	202,3 ± 10,16	203,4 ± 9,84	135,3 ± 6,29	132,7 ± 5,74	18,9 ± 0,93	19,7 ± 0,98	53,6 ± 2,59	55,2 ± 2,46

Примечание: ^a – различие с исходным значением достоверно ($p < 0,05$)

В основной группе больных выявлено достоверное возрастание показателей ФУ и УО (табл. 14, рис. 8). Исключение составила только величина УО у пациентов данной группы с ФВ 50-40%, которая до начала лечения соответствовала нормальным уровням. При этом у пациентов с ФВ 39-30% исходно низкие показатели УО достигли значений у здоровых лиц. В группе сравнения величины ФУ и УО не отличались существенно от исходных значений.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у кардиохирургических больных с осложненными формами ИБС и низкой фракцией выброса левого желудочка превентивная инфузия левосимендана способствует значимому улучшению инотропной функции ЛЖ. Наиболее выраженный эффект левосимендана достигался при показателях ФВ менее 40%.

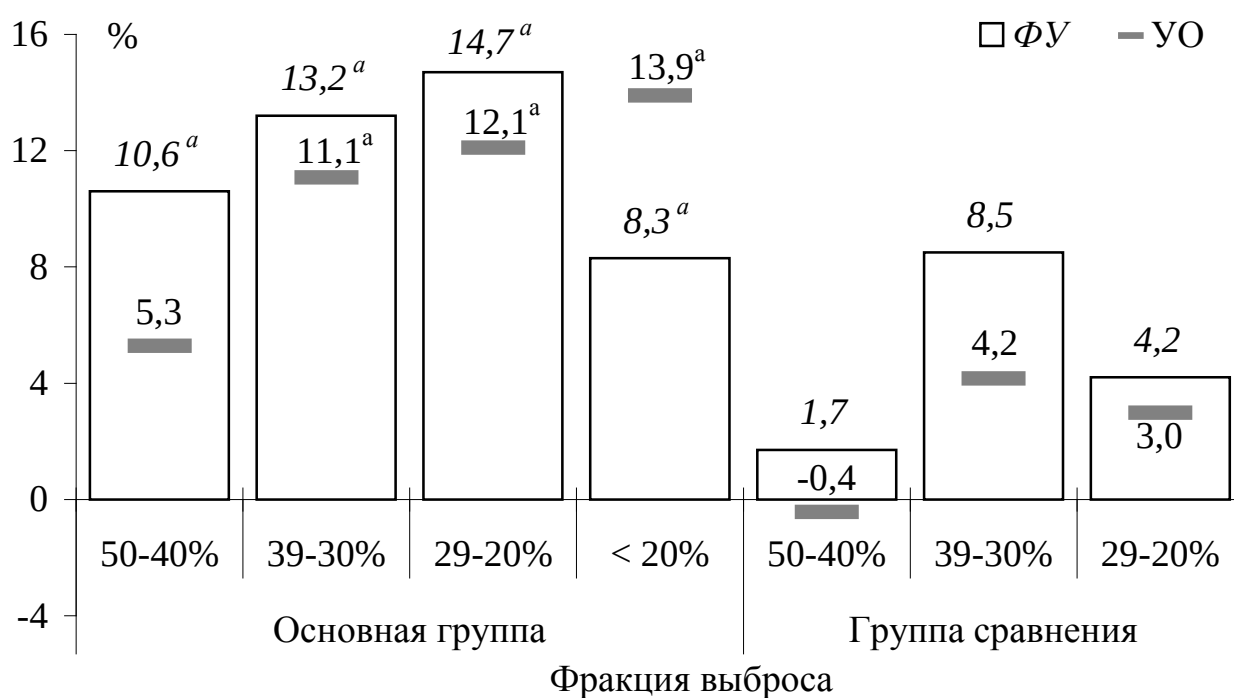


Рисунок 8. Изменение показателей фракции укорочения и ударного объема у больных с осложненными формами ИБС по сравнению с исходными значениями (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

4.2. Оценка действия левосимендана на показатели эндотелийзависимой вазодилатации

Для сравнительной оценки эффекта профилактической инотропной терапии сенситизатором кальция левосименданом на релаксирующую способность эндотелия сосудов у больных ИБС, осложненной ХСН и низкой ФВ ЛЖ, была исследована эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии (табл. 15).

Через 48 часов после инфузии препарата в основной группе больных отмечалось некоторое увеличение величины ЭЗВД по сравнению с исходными уровнями (на 12,8%) и значениями в группе сравнения (на 6,0%), однако эти различия оказались статистически незначимыми. Как и при поступлении, в обеих группах больных величины ЭЗВД были достоверно ниже, чем в контрольной группе - на 52,3% в основной группе и на 55,0% в группе сравнения ($p < 0,01$).

Анализ динамики эндотелийзависимой дилатации сосудов в зависимости от выраженности нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ показал, что после инфузии левосимендана происходит существенное возрастание значений ЭЗВД при всех уровнях дефицита ФВ (табл. 16, рис. 9). В то же время у кардиохирургических больных с разной степенью нарушения

Таблица 15 - Влияние левосимендана на показатели эндотелийзависимой вазодилатации у больных осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Группы	N	ЭЗВД (%)	
		исходно	через 48 часов
Контроль	36	$11,1 \pm 0,14$	
Основная группа	91	$4,7 \pm 0,52^a$	$5,3 \pm 0,59^a$
Группа сравнения	62	$4,9 \pm 0,60^a$	$5,0 \pm 0,54^a$

Примечание: ^a – различие с контролем достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 16 – Влияние левосимендана на показатели эндотелийзависимой вазодилатации у больных осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от степени дефицита фракции выброса ($M \pm m$)

ФВ	ЭЗВД (%)					
	Основная группа (n = 91)			Группа сравнения (n = 62)		
	n	исходно	ч/з 48 ч.	n	исходно	ч/з 48 ч.
50-40%	31	$5,5 \pm 0,26$	$6,2 \pm 0,28^a$	26	$5,7 \pm 0,23$	$5,9 \pm 0,23$
39-30%	34	$4,6 \pm 0,19$	$5,2 \pm 0,23^a$	22	$4,8 \pm 0,20$	$4,7 \pm 0,18^b$
29-20%	17	$4,0 \pm 0,21$	$4,7 \pm 0,22^a$	14	$3,9 \pm 0,18$	$4,0 \pm 0,21^b$
< 20%	9	$3,3 \pm 0,14$	$3,9 \pm 0,16^a$	-	-	-

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие с исходным значением, ^b – со значением в основной группе достоверно ($p < 0,05$)

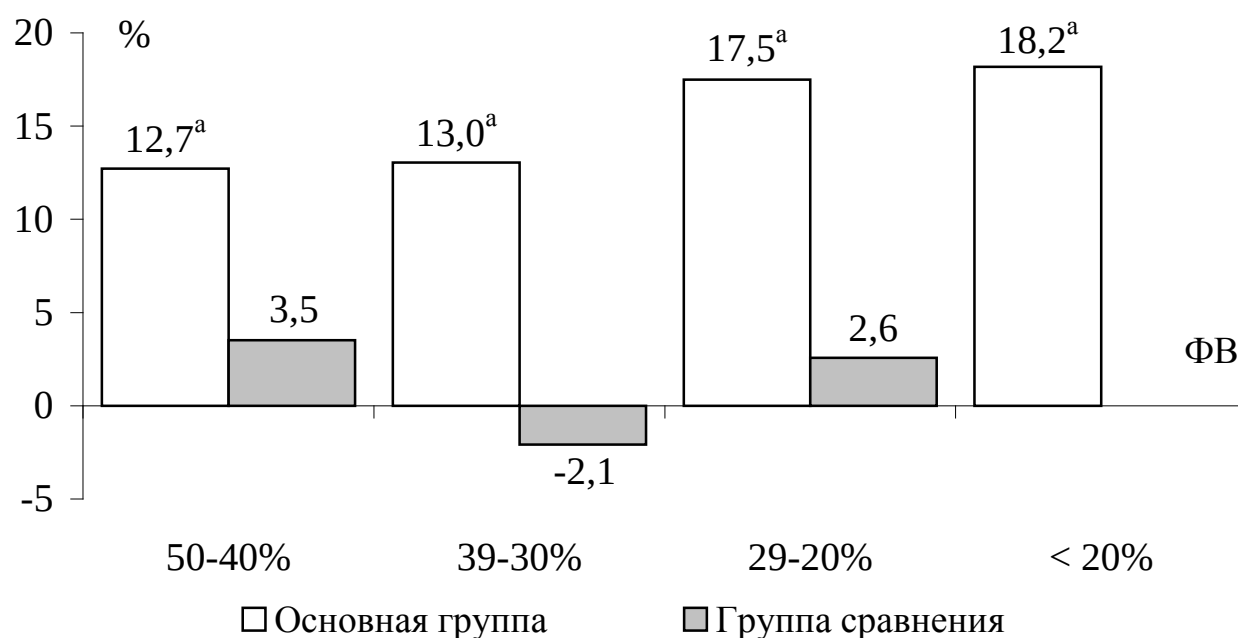


Рисунок 9. Изменение показателей эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с исходными значениями (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

инотропной функции ЛЖ, не получавших в комплексе предоперационной подготовки данный препарат, величины ЭЗВД практически соответствовали исходным показателям. При этом значения данного параметра у пациентов основной группы с ФВ 39-30% и 29-20% были существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобными величинами ФВ – соответственно, на 10,6% и 17,5% ($p < 0,05$).

Несмотря на положительные сдвиги на фоне терапии левосименданом, у всех обследованных больных уровни ЭЗВД остались значимо ниже значений у здоровых лиц (рис. 10).

Таким образом, анализ эндотелийзависимой дилатации сосудов показал, что включение левосимендана в комплекс предоперационной подготовки пациентов с осложненными формами ИБС к аортокоронарному шунтированию способствовало достоверному улучшению релаксирующей способности эндотелия сосудов.

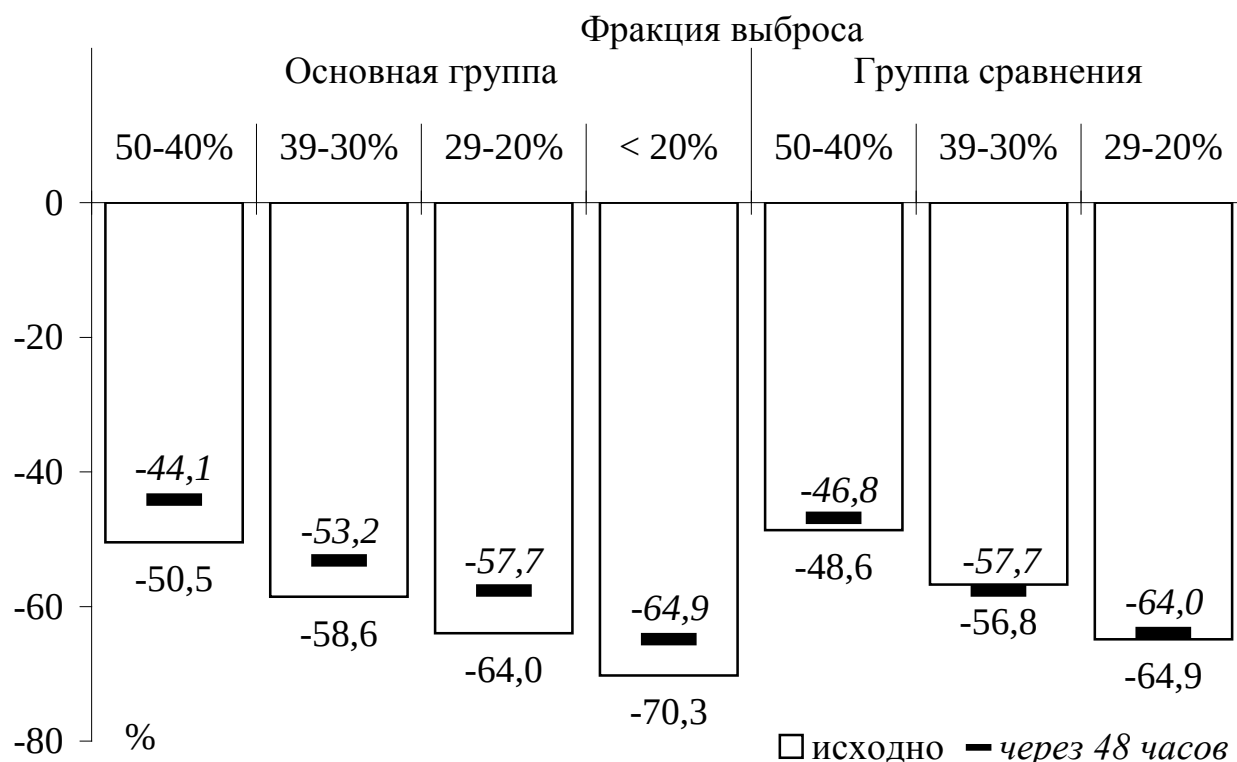


Рисунок 10. Изменение показателей эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем

4.3. Осложнения предперфузионного периода и влияние левосимендана на предупреждение их развития

При клинической оценке кардиопротективных свойств сенситизатора кальция левосимендана в предоперационном периоде были изучены следующие показатели - частота возникновения нарушений ритма сердца и потребность в дополнительной инотропной поддержке.

В основной группе на фоне инфузии левосимендана отмечено дозозависимое умеренное повышение ЧСС и незначительное снижение системного АД, за счет периферической вазодилатации, которые корригировались уменьшением скорости введения левосимендана. Усугубления имевшихся аритмий и проявления фатально опасных аритмий зарегистрировано не было.

Поддержка с помощью контрпульсации внутриаортальным баллоном (ВАБК) потребовалась 9 пациентам (9,9%) основной группы, у которых фракция выброса ЛЖ после инфузии левосимендана осталась крайне низкой - менее 30%. Однако исходно величина ФВ у этих пациентов была ниже 20% (см. табл. 12). В то же время пациентам данной группы с исходной ФВ выше 20% вспомогательное кровообращение ВАБК не понадобилось, поскольку на фоне лечения левосименданом у них отмечалось значимое улучшение состояния внутрисердечной гемодинамики и возрастание ФВ до 35% и более.

В группе сравнения профилактическая ВАБК была проведена 14 больным (22,6%) с ФВ менее 30% ввиду усугубления ишемических изменений по данным электрокардиографического исследования. Следует отметить, что в группу сравнения мы не включали больных исходной ФВ < 20%.

Контрпульсация больным проводилась за $2,3 \pm 0,59$ часа до начала перфузии в режиме 1:1 или 1:2 на фоне в/в введения нитроглицерина. После начала перфузии и выключения сердца привод ВАБК отключали. Как правило, контрпульсация продолжалась после основного этапа операции на фоне ИК до стабилизации сердечной деятельности. Эффективность ВАБК по отношению к ишемии миокарда оценивали по суммарному смещению сегмента ST при детальном анализе ЭКГ трех стандартных отведений.

Применение контрпульсации внутриаортальным баллоном в комплексе с медикаментозным лечением левосименданом позволило существенно улучшить ЭКГ-параметры (табл. 17). На фоне клинического и субъективного улучшения у больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение величины суммарного подъема сегмента ST (на 17,7%, $p < 0,05$) и повышение максимальных значений систолического АД (на 20,2%, $p < 0,05$).

У больных группы сравнения, несмотря на заметное клиническое и субъективное улучшение, эти показатели изменились незначительно – значения суммарного подъема сегмента ST снизились на 12,0% ($p < 0,1$), а САД_{мах} возросли на 12,7% ($p < 0,1$).

Таким образом, включение левосимендана в комплекс периоперационного обеспечения АКШ у пациентов с осложненными формами ИБС и низкой ФВ ЛЖ позволило улучшить течение предперфузионного периода, уменьшить потребность в профилактической ВАБК, повысить эффективность предперфузионной ВАБК на показатели центральной гемодинамики.

Таблица 17 – Влияние ВАБК на показатели центральной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 9)		Группа сравнения (n = 14)	
	до подклю- чения ВАБК	на фоне ВАБК	до подклю- чения ВАБК	на фоне ВАБК
Исходная ФВ, %	$18,3 \pm 0,92$		$25,4 \pm 1,08$	
ФВ, %	$23,8 \pm 1,24$	$24,6 \pm 1,28$	$27,3 \pm 1,13$	$28,4 \pm 1,63$
ЧСС, уд/мин	$103,1 \pm 4,57$	$89,4 \pm 3,21$	$98,6 \pm 4,38$	$85,2 \pm 3,46$
САД _{мах} , мм рт.ст.	$84,6 \pm 7,43$	$101,7 \pm 6,72^a$	$96,2 \pm 8,36$	$108,4 \pm 5,82$
Суммарный подъем ST, мВ	$0,628 \pm 0,049$	$0,517 \pm 0,042^a$	$0,624 \pm 0,047$	$0,549 \pm 0,045$

Примечание: ^a – различие со значением до подключения ВАБК достоверно ($p < 0,05$)

Глава 5. Оценка клинической эффективности левосимендана в послеоперационном периоде у больных ИБС с низкой фракцией выброса левого желудочка

5.1. Оценка действия левосимендана на внутрисердечную гемодинамику в раннем послеоперационном периоде

Анализ динамики параметров внутрисердечной гемодинамики у больных основной группы с осложненными формами ИБС через 48 часов после операции АКШ (96 часов после инфузии левосимендана) показал сохранение наблюдавшейся в предоперационном периоде тенденции к улучшению большинства исследованных показателей (табл. 18). При этом если до операции выявленные положительные сдвиги были статистически незначимыми, то после АКШ в сравнении с исходными уровнями обнаружено достоверное снижение величины КСР (на 12,2%, $p < 0,05$) и возрастание значений ФУ, УО и ФВ – соответственно, на 21,7%, 10,9% и 26,6% ($p < 0,05$).

Таблица 18 – Влияние левосимендана на показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 91)		Группа сравнения (n = 62)	
	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ
КДР (см)	$5,8 \pm 0,33$	$5,5 \pm 0,32$	$5,8 \pm 0,29$	$5,6 \pm 0,34$
КСР (см)	$4,6 \pm 0,28$	$4,3 \pm 0,26$	$4,6 \pm 0,26$	$4,6 \pm 0,27$
КДО (мл)	$174,8 \pm 9,66$	$170,2 \pm 9,83$	$176,7 \pm 9,84$	$172,9 \pm 9,25$
КСО (мл)	$107,8 \pm 7,24$	$102,5 \pm 6,71$	$109,3 \pm 8,52$	$107,1 \pm 7,04$
ФУ (%)	$22,5 \pm 1,29$	$24,7 \pm 1,52$	$21,4 \pm 1,06$	$22,4 \pm 1,27$
УО (мл)	$65,9 \pm 3,47$	$67,1 \pm 3,26$	$63,3 \pm 3,94$	$64,4 \pm 3,32$
ФВ (%)	$43,6 \pm 4,85$	$45,2 \pm 4,88$	$39,6 \pm 4,87$	$40,2 \pm 4,18$

В группе сравнения можно отметить определенную положительную динамику в показателях внутрисердечной гемодинамики, однако достоверные изменения относительно исходных уровней у этих больных отсутствовали.

Существенные различия в значениях исследованных параметров между группами больных не выявлены. В обеих группах больных их величины, помимо УО, не достигли показателей у здоровых лиц (рис. 11).

Результаты анализа динамики инотропной функции ЛЖ в зависимости от степени дефицита ФВ представлены в таблице 19 и на рисунке 12. В основной группе больных обращает на себя внимание достоверное возрастание величины ФВ по сравнению с дооперационными уровнями через 48 часов после инфузии левосимендана у больных с исходной ФВ 29-20% и < 20% – соответственно, на 11,5% и 10,5% ($p < 0,05$). При этом, как и до операции, значения ФВ значимо превышали показатели при поступлении, однако остались ниже контрольных уровней (рис. 13).

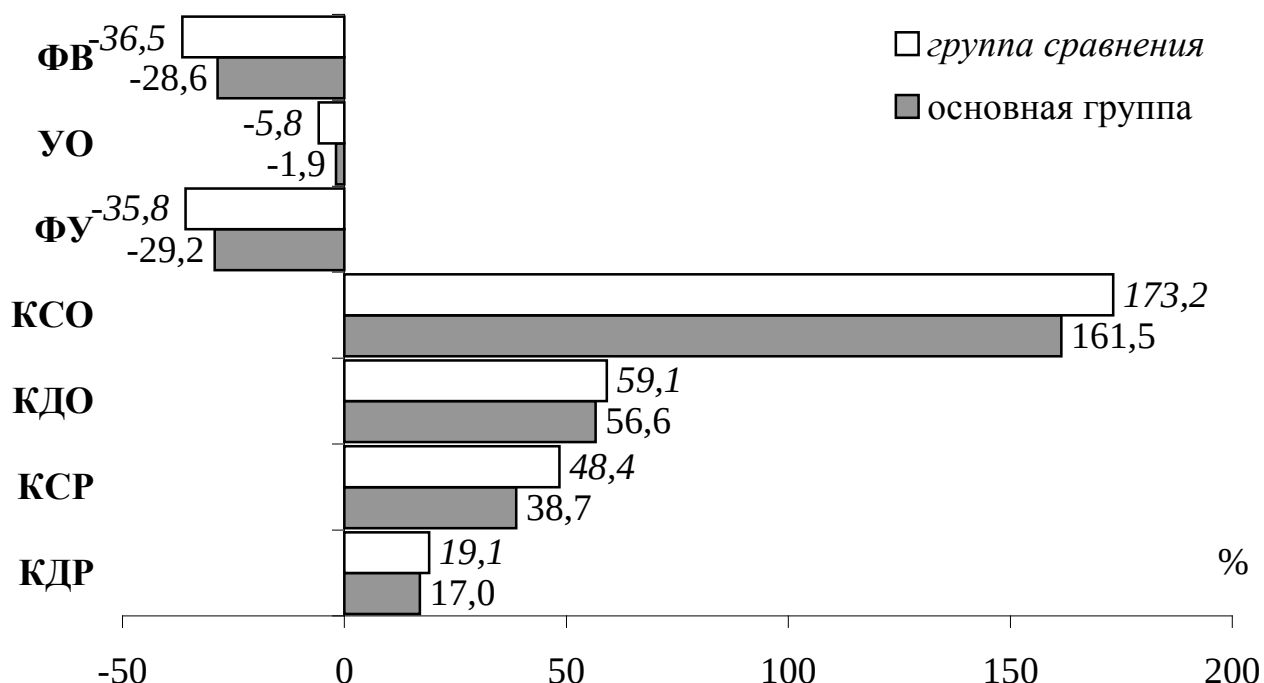


Рисунок 11. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем

Таблица 19 – Влияние левосимендана на показатели фракции выброса левого желудочка у больных осложненными формами ишемической болезни сердца в послеоперационном периоде ($M \pm m$)

ФВ	ФВ (%)					
	Основная группа (n = 91)			Группа сравнения (n = 62)		
	n	перед АКШ	после АКШ	n	перед АКШ	после АКШ
50-40%	31	49,3 ± 1,76	51,6 ± 2,23	26	46,8 ± 1,76	48,0 ± 1,69
39-30%	34	43,7 ± 1,58	46,2 ± 1,64	22	39,4 ± 1,58 ^б	39,6 ± 1,53 ^б
29-20%	17	37,4 ± 1,36	41,7 ± 1,49 ^а	14	27,3 ± 1,13 ^б	28,9 ± 1,36 ^б
< 20%	9	23,8 ± 1,24	26,3 ± 1,26	-	-	-

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^а – различие со значением перед АКШ, ^б – со значением в основной группе достоверно ($p < 0,05$)

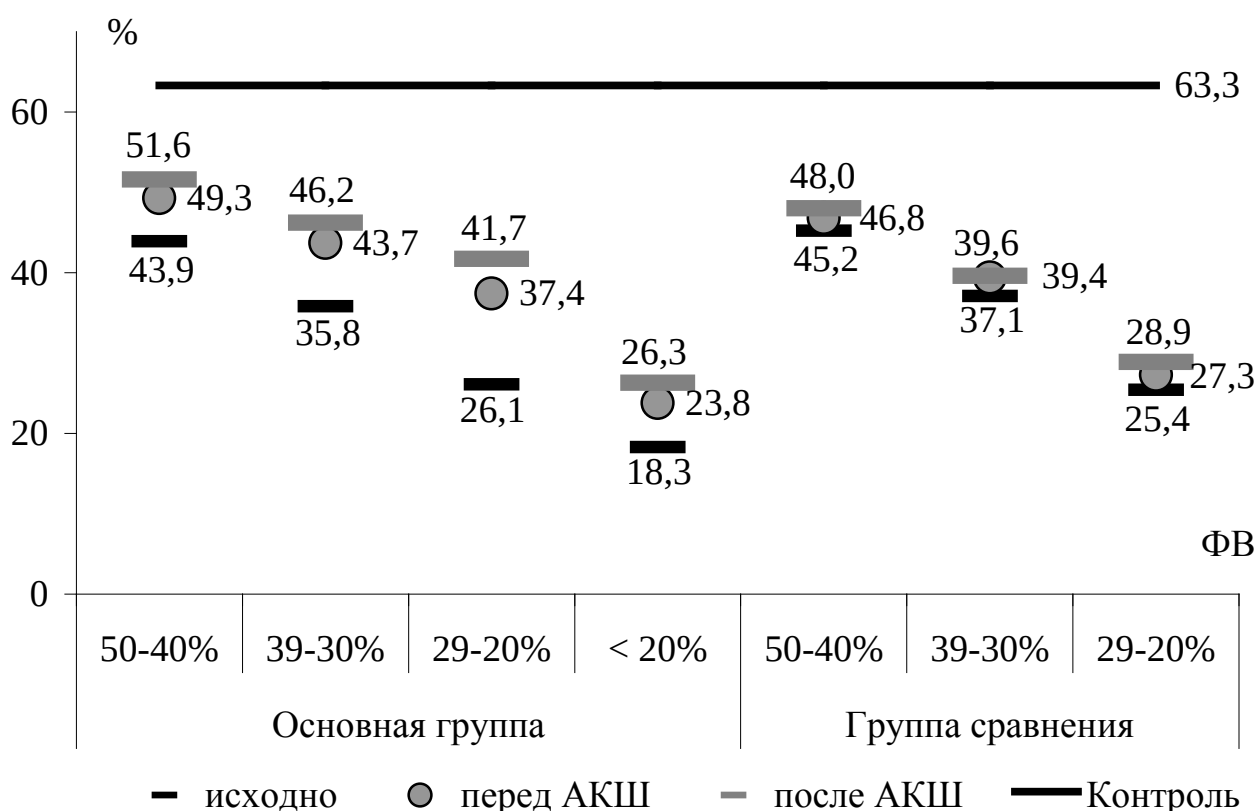


Рисунок 12. Динамика фракции выброса у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от степени нарушения инотропной функции левого желудочка

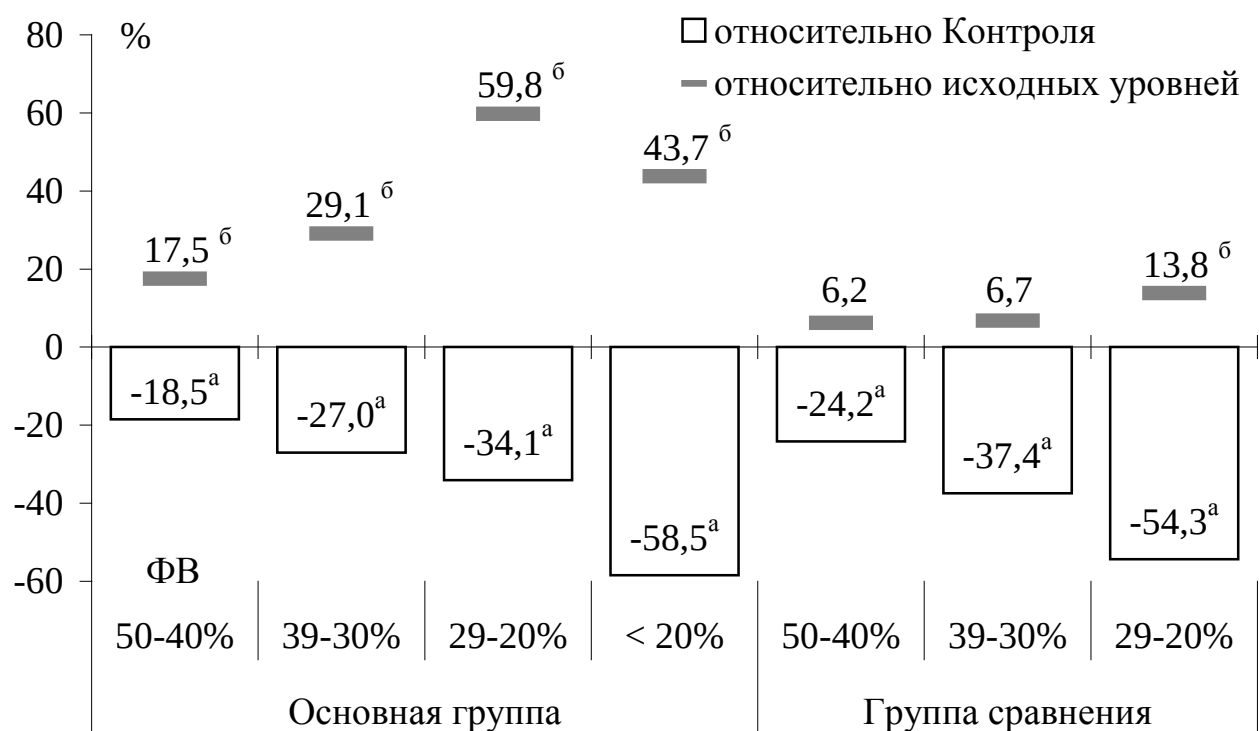


Рисунок 13. Изменение показателей фракции выброса левого желудочка в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем и исходным уровнем (^a - различие с контролем, ^б – с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$)

Среди пациентов группы сравнения также наблюдалось некоторое увеличение величины ФВ по сравнению со значениями перед АКШ, однако эти различия оказались статистически незначимыми (табл. 19). Как и в предоперационном периоде, у больных данной группы с ФВ 39-30% и 29-20% значения данного параметра сократительной способности миокарда ЛЖ были существенно ниже, чем у больных основной группы с подобной ФВ – соответственно, на 14,3% и 30,7% ($p < 0,05$). У всех пациентов группы сравнения показатели ФВ ЛЖ в послеоперационном периоде остались достоверно ниже уровней у здоровых лиц, но значимо превысили исходные значения (рис. 13).

При изучении динамики структурных характеристик ЛЖ во взаимосвязи со степенью дефицита ФВ обеих группах больных отмечалась некоторая тенденция к уменьшению конечных систолических и диастолических размеров и объемов по сравнению со значениями в предоперационном периоде, однако эти различия были статистически незначимыми (табл. 20). В то же время при сопоставлении с исходными уровнями у больных основной группы с ФВ 50%-40% обнаружено достоверное снижение конечных систолических размера (на 13,6%, $p < 0,05$) и объема (на 12,3%, $p < 0,05$), у больных с ФВ 39-30% и 29-20% - величин КДР (соответственно, на 9,7% и 9,4%, $p < 0,05$), КСР (на 9,8% и 13,7%, $p < 0,05$) и КСО (на 9,3% и 9,5%, $p < 0,05$), у больных с ФВ менее 20% - величины КСО (на 9,4%, $p < 0,05$).

Как видно из таблицы 20, в основной группе после операции аортокоронарного шунтирования существенно превысили величины ФУ по сравнению с показателями перед АКШ: у больных с ФВ 50-40% - на 10,8%, 39-30% - на 10,3%, 29-20% - на 11,5% ($p < 0,05$). У пациентов данной группы с ФВ менее 20% изменения значений ФУ носили характер тенденции – возрастание на 7,6% ($p > 0,05$). При этом значения данного функционального параметра ЛЖ у всех больных оказались значимо выше, чем до инфузии левосимендана, хотя уровней у здоровых лиц они не достигли (рис. 14).

У пациентов группы сравнения достоверных различий в значениях ФУ и УО относительно показателей в предоперационном периоде не обнаружено. При сопоставлении с исходными уровнями выявлено существенное повышение величины ФУ у больных с ФВ 29-20% (рис. 14). Следует отметить, что больным со степенью дефицита ФВ при поступлении в стационар 29-20% в предперфузионном периоде была проведена профилактическая ВАБК. Как и в основной группе, значения ФУ остались ниже контроля (рис. 14).

При сравнении показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов основной группы с данными в группе сравнения с подобной исходной степенью дефицита ФВ установлено достоверное снижение величины КСР при

Таблица 20 – Влияние левосимендана на показатели внутрисердечной гемодинамики у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде в зависимости от фракции выброса левого желудочка ($M \pm m$)

ФВ	КДР (см)		КСР (см)		КДО (мл)		КСО (мл)		ФУ (%)		УО (мл)	
	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ	перед АКШ	после АКШ
Основная группа (n = 91)												
50-40%	5,3 ± 0,21	5,1 ± 0,21	4,1 ± 0,19	3,8 ± 0,17	146,2 ± 6,89	141,3 ± 7,14	77,9 ± 3,76	74,2 ± 3,52	24,1 ± 1,17	26,7 ± 1,34 ^a	69,8 ± 3,56	69,4 ± 3,42
39-30%	5,9 ± 0,26	5,6 ± 0,24	4,8 ± 0,22	4,6 ± 0,21	182,8 ± 8,74	178,7 ± 8,59	119,6 ± 5,84	115,4 ± 5,47	22,3 ± 1,04	24,6 ± 1,09 ^{a б}	66,2 ± 3,28	67,7 ± 3,36
29-20%	6,1 ± 0,28	5,8 ± 0,26	4,7 ± 0,24	4,4 ± 0,25 ^б	193,3 ± 9,62	188,3 ± 9,47	124,8 ± 6,25	119,7 ± 5,93	21,8 ± 1,03	24,3 ± 1,21 ^{a б}	59,3 ± 2,47	62,1 ± 2,59
< 20%	6,4 ± 0,32	6,1 ± 0,29	5,4 ± 0,26	5,3 ± 0,28	208,6 ± 8,27	204,7 ± 8,31	133,7 ± 6,29	129,2 ± 6,47	18,4 ± 0,74	19,8 ± 0,86	54,9 ± 2,38	56,7 ± 2,54
Группа сравнения (n = 62)												
50-40%	5,3 ± 0,22	5,3 ± 0,20	4,1 ± 0,21	4,0 ± 0,22	150,7 ± 7,43	148,6 ± 7,35	81,6 ± 3,82	79,3 ± 3,92	23,8 ± 1,06	25,2 ± 1,29	68,4 ± 3,42	68,9 ± 3,58
39-30%	5,9 ± 0,29	5,7 ± 0,28	4,8 ± 0,24	4,7 ± 0,23	189,2 ± 9,46	185,2 ± 9,28	127,2 ± 6,41	124,8 ± 6,36	20,4 ± 1,01	20,8 ± 1,06	62,6 ± 3,27	64,3 ± 3,31
29-20%	6,4 ± 0,32	6,2 ± 0,31	5,1 ± 0,23	5,0 ± 0,26	203,4 ± 9,84	198,7 ± 10,13	132,7 ± 5,74	130,2 ± 5,77	19,7 ± 0,98	21,3 ± 1,14	55,2 ± 2,46	56,4 ± 2,63

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие со значением перед АКШ, ^б – со значением в группе сравнения достоверно (p < 0,05)

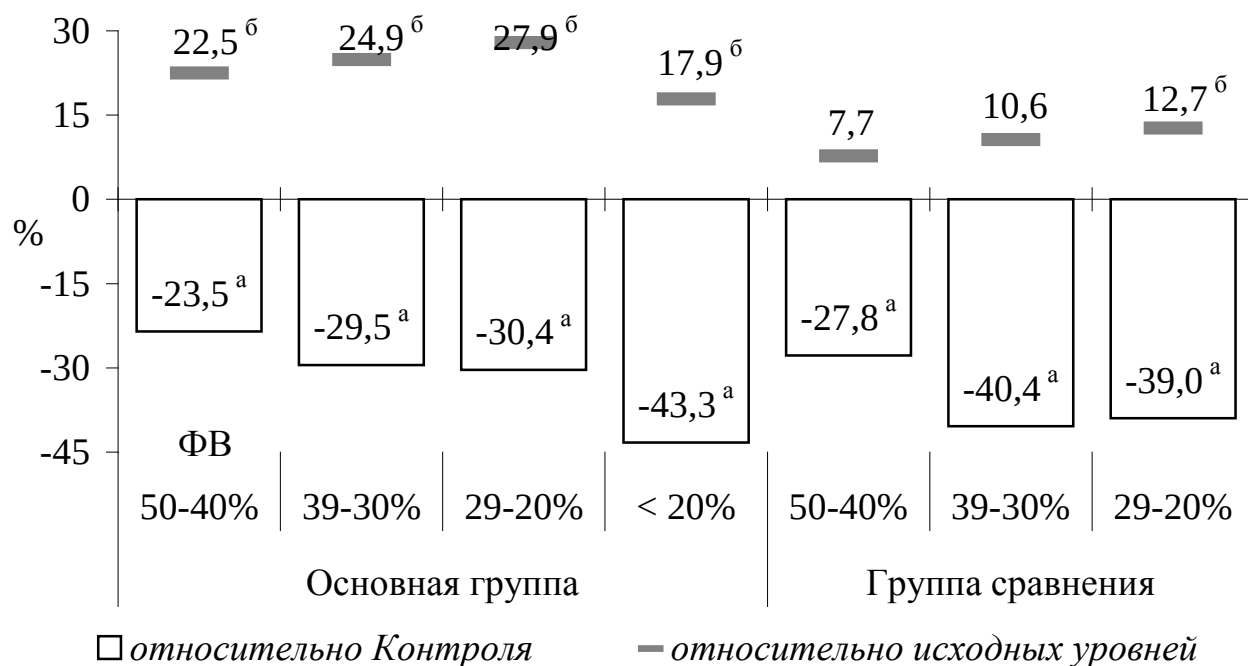


Рисунок 14. Изменение показателей фракции укорочения у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в послеоперационном периоде по сравнению с контролем и исходным уровнем (^a - различие с контролем, ^б – с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$)

ФВ 29-20% (на 12,0%, $p < 0,05$) и возрастание значений ФУ при ФВ 39-30% и ФВ 29-20% - соответственно, на 18,3% и 14,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что у кардиохирургических больных с осложненными формами ИБС и низкой фракцией выброса левого желудочка инотропное действие левосимендана сохраняется, по крайней мере, в течение двух суток послеоперационного периода. Положительный эффект левосимендана на структурные и функциональные показатели внутрисердечной гемодинамики проявляется в достоверном уменьшении конечных систолических размеров и объемов, повышении ФВ и ФУ ЛЖ. Наиболее выраженный инотропный эффект левосимендана достигался при ФВ 39-20%.

5.2. Воздействие левосимендана на эндотелийзависимую вазодилатацию в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования

При изучении релаксирующей способности эндотелия сосудов у больных ИБС, осложненной ХСН и низкой ФВ ЛЖ, обнаружено увеличение величины ЭЗВД плечевой артерии по сравнению с показателями до лечения и перед АКШ в основной группе (соответственно, на 21,3% и 7,4%) и группе сравнения (на 6,1% и 4,0%), однако эти различия оказались статистически незначимыми (табл. 21). В послеоперационном периоде величина данного параметра в основной группе была на 9,6% выше, но достоверно не отличалась от уровней

Таблица 21 – Влияние левосимендана на показатели эндотелийзависимой вазодилатации у больных осложненными формами ишемической болезни сердца в послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Группы, <i>Фракция выброса</i>	N	ЭЗВД (%)	
		перед АКШ	после АКШ
Контроль	36	11,1 $\pm$ 0,14	
Основная группа	91	5,3 $\pm$ 0,59 ^a	5,7 $\pm$ 0,64 ^a
<i>ФВ 50-40%</i>	31	6,2 $\pm$ 0,28 ^a	6,4 $\pm$ 0,29 ^a
<i>ФВ 39-30%</i>	34	5,2 $\pm$ 0,23 ^a	5,7 $\pm$ 0,27 ^{a б}
<i>ФВ 29-20%</i>	17	4,7 $\pm$ 0,22 ^a	5,2 $\pm$ 0,27 ^{a б}
<i>ФВ < 20%</i>	9	3,9 $\pm$ 0,16 ^a	4,3 $\pm$ 0,21 ^{a б}
Группа сравнения	62	5,0 $\pm$ 0,54 ^a	5,2 $\pm$ 0,58 ^a
<i>ФВ 50-40%</i>	26	5,9 $\pm$ 0,23 ^a	6,0 $\pm$ 0,26 ^a
<i>ФВ 39-30%</i>	22	4,7 $\pm$ 0,18 ^{a в}	4,9 $\pm$ 0,23 ^{a в}
<i>ФВ 29-20%</i>	14	4,0 $\pm$ 0,21 ^{a в}	4,2 $\pm$ 0,19 ^{a в}

Примечание: ^a – различие с контролем; при одинаковой степени дефицита ФВ:

^б – со значением перед АКШ, ^в – со значением в основной группе достоверно ($p < 0,05$)

в группе сравнения. В обеих группах больных значения ЭЗВД остались достоверно ниже контроля – соответственно, на 48,6% и 53,2% ($p < 0,01$).

Анализ состояния эндотелийзависимой дилатации сосудов в зависимости от степени нарушения инотропной функции миокарда ЛЖ показал, что в послеоперационном периоде сохраняется вазодилатирующая способность левосимендана, на что указывает существенное возрастание значений ЭЗВД у больных с исходной ФВ менее 40% (табл. 21). У пациентов данной группы с ФВ 39-30% величина ЭЗВД была выше, чем перед АКШ, на 9,6% ($p < 0,05$), у больных с ФВ 29-20% и ФВ $< 20\%$ - соответственно, на 10,6% и 10,3% ($p < 0,05$). При сравнении с показателями ЭЗВД до лечения установлено достоверное увеличение при всех уровнях дефицита ФВ ЛЖ (рис. 15).

У кардиохирургических больных с разной степенью нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ, не получавших в прединфузионном

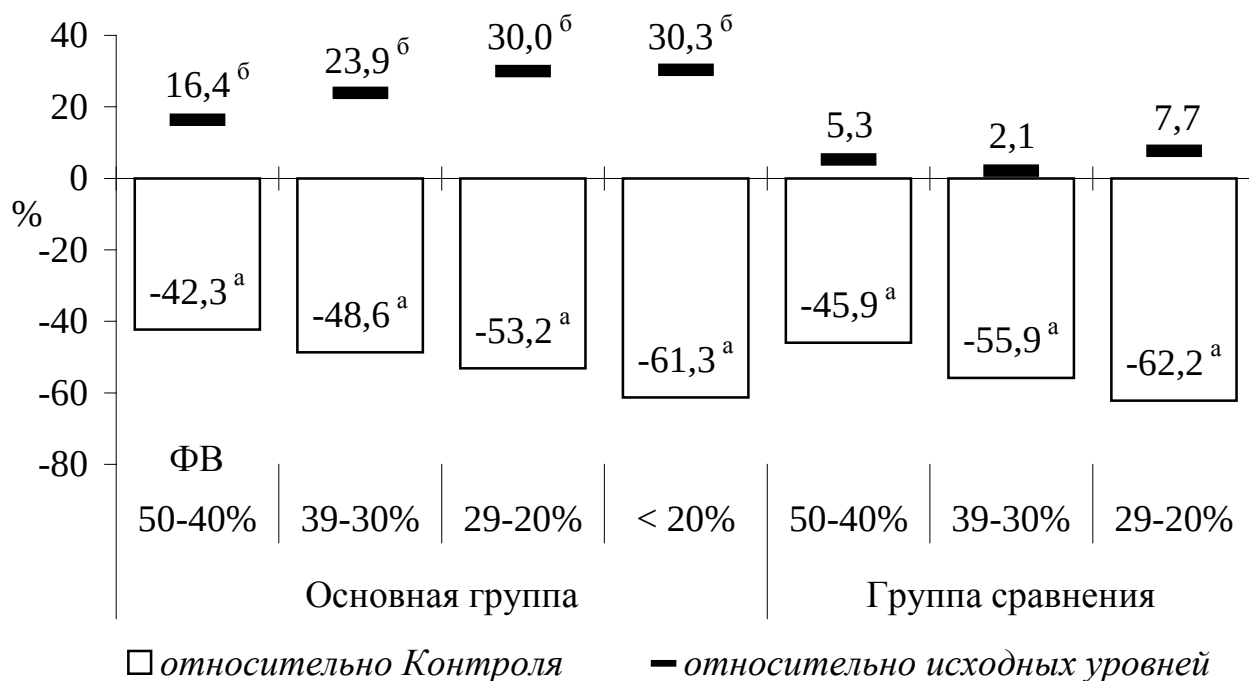


Рисунок 15. Изменение показателей эндотелийзависимой вазодилатации в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца по сравнению с контролем и исходным уровнем (^a - различие с контролем, ^b – с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$)

периоде левосимендан, величины ЭЗВД не отличались существенно от значений до лечения и перед АКШ (табл. 21, рис. 15). При этом значения данного параметра у пациентов с ФВ 39-30% и 29-20% были существенно ниже, чем у пациентов основной группы с подобной степенью дефицита ФВ – соответственно, на 14,0% и 19,2% ($p < 0,05$).

В обеих группах у всех больных значения ЭЗВД остались значимо сниженными по сравнению с показателями у здоровых лиц (рис. 15).

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с осложненными формами ИБС в раннем послеоперационном периоде, по крайней мере, в течение двух суток сохраняется положительное воздействие левосимендана на релаксирующую способность эндотелия сосудов, на что указывает достоверное возрастание величины ЭЗВД. Наиболее выраженный вазодилатирующий эффект левосимендана достигался при ФВ менее 40%.

5.3. Течение раннего послеоперационного периода у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца

При исследовании роли превентивной инфузии левосимендана в устранении осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов основной группы и группы сравнения были проанализированы следующие показатели: потребность в инотропной поддержке интраоперационно и в послеоперационном периоде, длительность респираторной поддержки и длительность пребывания в отделении послеоперационной интенсивной терапии (табл. 22).

Все больные, включенные в исследование, успешно перенесли оперативное вмешательство. Интраоперационных летальных исходов не было.

В восстановительном периоде после окончания ИК и послеоперационном периоде в 9 (9,9%) больным основной группы с исходными значениями ФВ $< 20\%$ была применена ВАБК по причине сниженной сократительной функции левого желудочка (ФВ = $26,3 \pm 1,26\%$). Необходимость проведения

Таблица 22 – Влияние левосимендана течение послеоперационного периода у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 91)	Группа сравнения (n = 62)
Потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации		
<i>кол-во больных, абс. (%)</i>	9 (9,9%)	16 (25,8%)
<i>длительность применения ВАБК, ч.</i>	$16,8 \pm 7,66^a$	$38,7 \pm 8,32$
Потребность в инотропной поддержке		
<i>кол-во больных, абс. (%)</i>	36 (39,6%) ^a	62 (100,0%)
<i>средняя доза дофамина, мкг/кг/мин</i>	$7,62 \pm 3,52$	$9,08 \pm 3,34$
<i>длительность применения дофамина, ч.</i>	$15,1 \pm 7,49^a$	$40,3 \pm 10,63$
Длительность ИВЛ, ч.	$4,17 \pm 3,21^a$	$11,26 \pm 2,82$
Время нахождения в отделении реанимации, дни	$2,39 \pm 0,86$	$3,32 \pm 0,72$

Примечание: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

контрпульсации остальным пациентам данной группы не возникала.

В группе сравнения ВАБК потребовалась 16 (25,8%) пациентам в связи с возникновением острой левожелудочковой недостаточности. Следует отметить, что из них у 14 пациентов баллон-катетер был установлен в доперфузионном периоде в связи с нарастанием признаков ишемии миокарда, двум пациентам ВАБК потребовалась в послеперфузионном периоде. Баллон-катетер вводили после отключения больного от ИК и в ближайшем послеоперационном периоде. Время использования ВАБК у пациентов основной группы была на 56,6% короче, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

В раннем послеоперационном периоде сравниваемые группы достоверно отличались по доли больных, которым проводилась инотропная поддержка дофамином, и по длительности инотропной поддержки (табл. 21). В основной группе инотропная поддержка дофамином потребовалась менее чем половине пациентов (39,6%), тогда как в группе сравнения она была проведена всем пациентам ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$). Длительность инотропной поддержки у больных, которым проводилась профилактическая инфузия левосимендана, оказалась на 60,8% меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Анализ характера применения дофамина у кардиохирургических больных в зависимости от степени дефицита ФВ показал, что в основной группе инотропная поддержка была выполнена всем пациентам с исходной ФВ $< 20\%$, 27 (54,0%) больным с ФВ 39-20%, тогда как больным с ФВ 50-40% данное мероприятие не потребовалось (табл. 23). У пациентов с ФВ $< 20\%$ средняя доза дофамина была больше, чем при ФВ 29-20% - на 28,8% и при ФВ 39-30% - на 54,1%, однако эти различия оказались статистически незначимыми.

У больных основной группы обнаружено достоверное возрастание длительности применения дофамина по мере снижения исходной величины ФВ ЛЖ. При значениях ФВ 39-30% время введения препарата было меньше, чем при ФВ 29-20% и ФВ $< 20\%$, соответственно, на 61,6% и 82,2%, а при ФВ 29-20% по сравнению с показателями при ФВ $< 20\%$ - на 53,5% ($p < 0,01$). Следует отметить, что у пациентов с ФВ 39-30% и 29-20% значения данного показателя оказались существенно ниже, чем у пациентов группы сравнения с подобной степенью дефицита ФВ – соответственно, на 58,6% и 79,0% ($p < 0,01$).

В группе сравнения взаимосвязи исследованных характеристик послеоперационной инотропной поддержки со степенью нарушения сократительной функции левого желудочка не обнаружено (табл. 23).

Статистически значимые различия среди сравниваемых нами групп больных были выявлены по длительности респираторной поддержки в послеоперационном периоде (табл. 22). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

Таблица 23 – Влияние левосимендана на потребность в инотропной поддержке в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Фракция выброса	N	Количество больных, абс. (%)	Средняя доза дофамина, мкг/кг/мин	Длительность применения дофамина, ч.
Основная группа				
ФВ 50-40%	31	0 (0,0)	0,0 ^a	0,0 ^a
ФВ 39-30%	34	16 (47,1)	6,1 ± 2,23	7,6 ± 3,28 ^a
ФВ 29-20%	17	11 (64,7)	7,3 ± 2,58	19,8 ± 5,47 ^a
ФВ < 20%	9	9 (100,0)	9,4 ± 1,67	42,6 ± 18,62
Группа сравнения				
ФВ 50-40%	26	26 (100,0)	8,74 ± 2,16	36,2 ± 8,57
ФВ 39-30%	22	22 (100,0)	9,19 ± 2,37	41,7 ± 9,42
ФВ 29-20%	14	14 (100,0)	9,52 ± 2,83	45,6 ± 13,86

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

продолжалась в основной группе на 63,0% меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание тенденция к снижению времени нахождения в отделении интенсивной терапии в основной группе больных (на 28,0%), однако эти различия оказались недостоверными.

Анализ длительности ИВЛ и сроков нахождения в отделении интенсивной терапии в зависимости от степени нарушения насосной функции ЛЖ в основной группе наблюдается возрастание данных показателей по мере снижения ФВ (табл. 24). При этом у пациентов с ФВ < 20% время респираторной поддержки и пребывания в отделении реанимации существенно превысили значения у пациентов с ФВ 50-40% (соответственно, в 5,52 и 2,32 раза, $p < 0,01$), с ФВ 39-30% (в 4,65 и 2,10 раза, $p < 0,01$) и с ФВ 29-20%, (в 3,43

Таблица 24 – Влияние левосимендана на длительность респираторной поддержки и сроки пребывания в отделении интенсивной терапии в послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца ($M \pm m$)

Фракция выброса	N	Длительность	
		респираторной поддержки, ч.	нахождения в отделении интенсивной терапии, дни
Основная группа			
ФВ 50-40%	31	2,47 ± 0,65 ^a	1,91 ± 0,73
ФВ 39-30%	34	2,93 ± 0,89 ^a	2,11 ± 0,64 ^a
ФВ 29-20%	17	3,98 ± 0,94 ^a	2,36 ± 0,76 ^a
ФВ < 20%	9	13,64 ± 4,32	4,43 ± 0,89
Группа сравнения			
ФВ 50-40%	26	10,62 ± 2,13	3,02 ± 0,68
ФВ 39-30%	22	11,43 ± 2,48	3,37 ± 0,57
ФВ 29-20%	14	11,89 ± 2,51	3,81 ± 0,64

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

раза и на 87,7%, $p < 0,05$).

В группе сравнения у больных с различной степенью дефицита ФВ достоверных изменений в указанных параметрах не обнаружено (табл. 24).

При сопоставлении сроков проведения ИВЛ и времени нахождения в отделении реанимации между исследованными группами больных установлено, что в основной группе величины данных показателей были значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения с подобным уровнем ФВ (рис. 16). Лишь у пациентов с ФВ 50-40% различия в длительности нахождения в отделении реанимации оказались статистически незначимыми и носили характер тенденции.

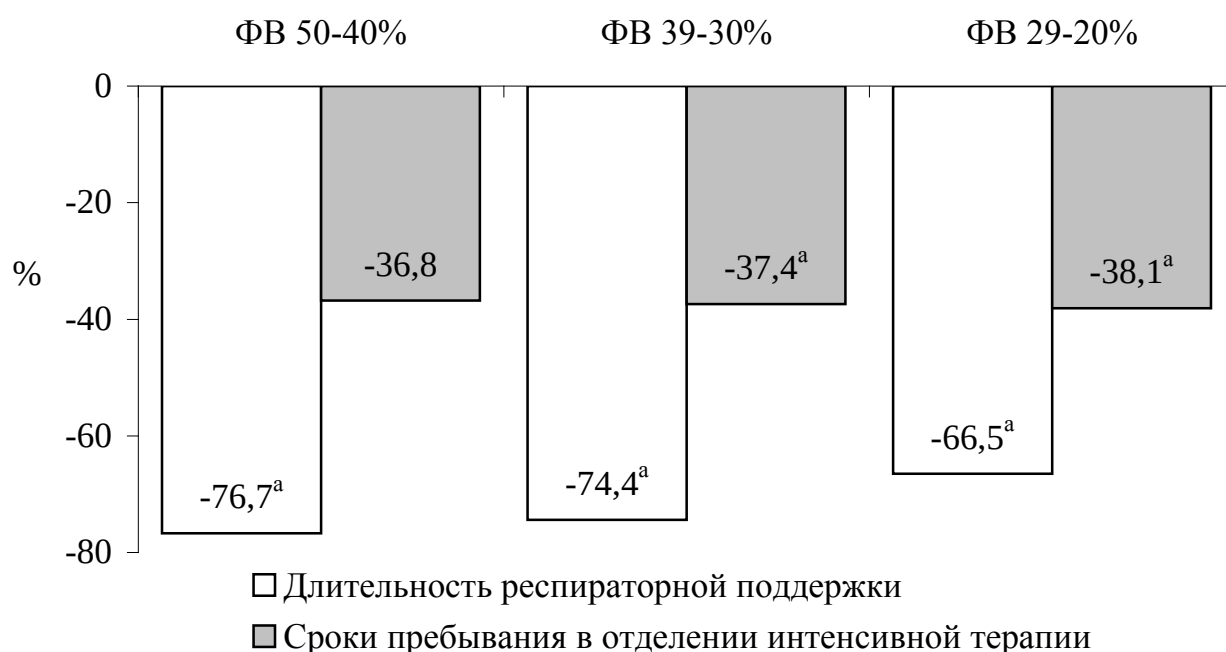


Рисунок 16. Изменение длительности респираторной поддержки и сроков нахождения в отделении интенсивной терапии в послеоперационном периоде у больных основной группы относительно показателей в группе сравнения (^a - различие достоверно, $p < 0,05$)

Положительный клинический эффект операции отмечен у большинства прооперированных больных. Перед выпиской из стационара (в среднем, 21 ± 9 суток после операции) пациенты отмечали улучшение состояния в плане стенокардии и симптомов сердечной недостаточности. Как видно из таблицы 25, в обеих группах больных установлено существенное снижение ФК ХСН: в основной группе – на 52,0%, в группе сравнения – на 48,2% ($p < 0,01$). Средний ФК ХСН составил $1,37 \pm 0,06$, тогда как до лечения он был равен $2,78 \pm 0,09$, т.е. уменьшился на 50,5% ($p < 0,01$).

При анализе осложнений и госпитальной летальности получены следующие результаты (табл. 26). В основной группе после операции осложнения отмечены у 5 (5,5%) больных, из которых наиболее частыми были нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии. В группе сравнения течение раннего послеоперационного периода было осложнено у 25 (40,3%) пациентов, что значимо выше (на 34,8%), чем среди больных,

Таблица 25 – Влияние левосимендана на функциональный класс хронической сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n = 91)	Группа сравнения (n = 62)
Исходно	2,81 ± 0,06	2,74 ± 0,06
После операции	1,35 ± 0,03 ^a	1,42 ± 0,04 ^a

Примечание: ^a – различие с исходным значением достоверно ($p < 0,01$)

получавших превентивную инфузию левосимендана ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$). Наиболее частыми осложнениями у этих больных явились острая ишемия миокарда, потребовавшая ВАБК. У 14 из 16 больных группы сравнения ВАБК была начата в предперфузионном периоде вследствие развития у них острой ишемии миокарда. Следует отметить, что у всех больных с развившейся острой ишемией миокарда при поступлении был диагностирован III ФК ХСН, а исходная ФВ ЛЖ не превышала 30%.

Неврологические нарушения в виде транзиторных ишемических атак наблюдались у одного пациента основной группы и двух больных группы сравнения.

Летальных исходов на госпитальном этапе не было ни в одной группе.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности предложенного нами способа профилактической предоперационной инфузии сенситизатора кальция левосимендана при аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения у больных с осложненными формами ИБС и низкой фракцией выброса левого желудочка. Превентивная инфузия левосимендана у больных ИБС за 48 часов до АКШ улучшает сократительную функцию левого желудочка и релаксирующую способность сосудистого эндотелия и, тем самым, способствует поддержанию стабильных показателей гемодинамики на

Таблица 26 – Влияние левосимендана на осложнения и летальность в раннем послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца

Показатели	Основная группа (n = 91)		Группа сравнения (n = 62)	
	абс.	%	абс.	%
Острая ишемия миокарда	0	0,0	16	25,8
Нарушения ритма	4	4,4	9	14,5
- <i>фибрилляция предсердий</i>	1	1,1	4	6,4
- <i>желудочковая экстрасистолия</i>	3	3,3	5	8,1
Неврологические нарушения	1	1,1	2	3,2
Летальность	0	0,0	0	0,0

Примечание: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

операционном и ближайшем послеоперационном периоде, уменьшению потребности в инотропной поддержке катехоламинами и вспомогательном кровообращении с использованием ВАБК, сокращению длительности ИВЛ и сроков пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, снижению риска интра- и ранних послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая фракции выброса ЛЖ (менее 50% от необходимого) является важнейшим фактором, определяющим частоту адверсивных исходов после АКШ [26, 34, 109, 128, 208, 227]. В регистре CASS, включившем 6630 пациентов, перенесших коронарное шунтирование, средняя операционная летальность составила 2,3%, при этом, на фоне ФВ ЛЖ $\geq 0,50$ она равнялась 1,9%, а при ФВ $< 0,19$ - 6,7% [213, 232]. Эти результаты подтверждаются сообщением об операционной летальности, равной 6,6%, при ФВ $< 0,35$ по сравнению с 2,6% у больных с ФВ $> 0,50$ [227]. Ряд публикаций последних лет свидетельствует о том, что в лечении декомпенсированных больных с тяжелой ХСН хорошо зарекомендовал себя в данном качестве новый препарат из группы кальциевых сенситизаторов – левосимендан. [63, 175, 214, 230]. Вышеизложенное косвенно свидетельствует о возможности его применения в комплексе периоперационного обеспечения АКШ у пациентов со значительным снижением сердечного выброса.

Целью нашего исследования явилось улучшение исходов аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.

Дизайн исследования - проспективное, рандомизированное, контролируемое, одноцентровое. Критерии включения – ИБС, потребовавшая выполнения операции АКШ, ФВ ЛЖ менее 50% от долженствующего. Конечные точки исследования – состояние внутрисердечной гемодинамики и релаксирующей способности эндотелия сосудов, степень и длительность инотропной терапии в постперфузионном и послеоперационном периоде, продолжительность ИВЛ и нахождения больных в отделении реанимации в послеоперационном периоде.

В основу работы положены результаты комплексного обследования 153 мужчин, больных ИБС с ХСН, в возрасте от 44 до 69 лет (средний возраст $55,2 \pm 7,4$ лет), которым было проведено АКШ. Критериями для включения в

исследование были ХСН и нарушение сократимости ЛЖ на 50% и более, впервые потребовавшей операции АКШ. У всех больных причиной развития ХСН явилась ИБС. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера (г. Уфа) в период с января 2006 г. по июнь 2009 г.

В качестве контрольной группы нами исследовано 36 здоровых мужчин в возрасте 38-65 лет (средний возраст $50,2 \pm 8,3$ лет), не имевших отклонений в лабораторных тестах, данных рентгенографического и функциональных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ).

Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Больные ИБС с ХСН были разделены на 2 группы конвертным методом. Основную группу составили 91 пациент (59,5%), которым была проведена предоперационная инфузия сенситизатора кальция левосимендана (Симдакс, «Orion-Pharma», Финляндия). 62 пациента, которым в предоперационном периоде проводилась стандартная терапия основного заболевания, определили состав группы сравнения.

Возраст больных колебался от 48 до 69 лет ($55,4 \pm 6,72$ лет) в основной группе и от 44 до 66 лет ($54,8 \pm 6,37$ лет) в группе сравнения. Средний уровень ФВ ЛЖ составил для основной группы $35,7 \pm 4,68\%$, а для группы сравнения - $38,2 \pm 4,79\%$. Давность ИБС в основной группе была равна $7,2 \pm 5,48$ годам, в группе сравнения - $7,0 \pm 5,52$ годам. ФК ХСН в соответствии с критериями классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) в основной группе составил в среднем $2,9 \pm 0,34$, а в группе сравнения - $2,6 \pm 0,41$. Все пациенты получали традиционную терапию, включающую мочегонные, ингибиторы АПФ, малые дозы селективных β -адреноблокаторов и антиагреганты. Таким образом, сравниваемые группы пациентов достоверно не отличались по исходной степени выраженности недостаточности ФВ и были сопоставимы по характеру осложнений основного заболевания и базовой его терапии.

Левосимендан (Симдакс «Orion-Pharma» Финляндия) вводили за 2-3 дня до операции в нагрузочной дозе 12 мкг/кг в течение 10 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов.

Всем больным оперативное вмешательство было проведено в условиях ИК. Операцию начинали одновременным выделением сосудистых трансплантатов и срединной стернотомией с последующим выделением внутренней грудной артерии. Канюляция аорты аортальной канюлей и правого предсердия с нижней полой веной двухпросветной канюлей. Использовали методику полного ИК в нормотермическом режиме, с перфузионным индексом 2,5 (аппарат «Stockert SIII», Германия, мембранные оксигенаторы фирмы «Dideco»). После наложения аортального зажима кардиоплегию проводили в корень аорты холодным калиевым раствором +4 гр. по С (по прописи St. Thomas) с последующим введением раствора «Кустодиол» из расчета 15 мл/кг. После наложения дистальных анастомозов снимали зажим с аорты и накладывали проксимальные анастомозы на боковом отжиме. После реваскуляризации миокарда и стабилизации гемодинамики прекращали ИК, деканюлировали аорту и правые отделы сердца, дренировали средостение, полость перикарда, проводили остеосинтез грудины и накладывали послойно швы на рану.

Методика анестезиологического пособия включала в себя: 1) премедикацию: вечером – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг; утром – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг, морфина гидрохлорид 0,1-0,15 мг/кг. После установки центральных венозных катетеров в положении больного сидя приводилась катетеризация эпидурального пространства на уровне Th 2-4 катетером диаметром 19 G на глубину 5-7 см. После введения тест-дозы 80 мг 2% лидокаина вводилась основная доза наропина 0,75% в дозе 1-1,5 мг/кг, через 3,5 поддерживающая доза 0,75% наропина в дозе 0,5 мг/кг; 2) индукцию – пропофол 1-1,5 мг/кг, фентанил 5 мкг/кг, ардуан 0,1 мг/кг. Проводили интубацию трахеи и начинали ИВЛ аппаратом «Primus» фирмы «Dreger» в режиме IPPV; 3) поддержание

анестезии - ингаляция севофлюрана 0,6-0,8 МАК, ардуана 0,02-0,05 мг/кг/час. На этапе ИК поддержание анестезии продолжали пропофолом в дозе 1,5-2 мг/кг/час и однократно ардуан 0,05 мг/кг в контур АИК. Объем интраоперационной инфузионной терапии в сравниваемых группах больных был сопоставим и в среднем был равен $3,2 \pm 0,41$ л. Положительный интраоперационный водный баланс с учетом физиологических и патологических потерь составил в основной группе $1,0 \pm 0,47$ л, в группе сравнения - $1,3 \pm 0,52$ л.

В послеоперационном периоде обезболивание осуществляли непрерывной инфузией наропина 0,2% со скоростью 5-10 мл/час в перидуральное пространство. Сравнимые группы больных не различались достоверно по объемам инфузионной нагрузки. Инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами проводилась в основной группе в объеме $2,7 \pm 0,32$ л/сутки, в группе сравнения - $3,1 \pm 0,37$ л/сутки. Положительный суточный водный баланс составлял в основной группе $0,27 \pm 0,08$ л/сутки, в группе сравнения - $0,30 \pm 0,05$ л/сутки. В раннем послеоперационном периоде, по необходимости, проводилась инотропная поддержка катехоламинами.

Параметры внутрисердечной гемодинамики оценивали по данным ЭхоКГ-исследования на аппарате HDI 5000» (фирма «Филипс», США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Диагностика проводилась в режиме серой шкалы с применением цветного картирования и спектрального доплера. Определялись следующие количественные показатели: конечные систолические и конечные диастолические объемы и размеры левого желудочка, УО, ФУ, ФВ ЛЖ. Значения КДО и КСО были получены при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм. Для этой цели использовали модифицированный метод Simpson (метод дисков), основанный на планиметрическом определении и суммировании площадей 20 дисков, представляющих собой своеобразные поперечные срезы левого желудочка на разных уровнях [111].

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия исследовали величину ЭЗВД по приросту расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «Siemens HDI 5000» [46, 73].

Исследование внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции периферических артерий проводили при поступлении, через 48 часов после инфузии левосимендана и через 48 часов после АКШ.

Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики показал, что до лечения у больных ИБС с ХСН и низкой ФВ ЛЖ имеют место существенные сдвиги в структурных показателях, возрастающие по мере снижения сократительной способности ЛЖ и наиболее выраженные у больных с ФВ менее 20%. Так, при ФВ < 20% выявлены достоверно более высокие показатели КДО и КСО, чем у больных с ФВ 39-30% (соответственно, на 12,3% и 10,2%, $p < 0,05$), а КСР – по сравнению со значениями при ФВ 39-30% (на 13,7%, $p < 0,05$) и при ФВ 29-20% (на 11,5%, $p < 0,05$).

Обнаружено существенное снижение величины УО по мере возрастания степени дефицита ФВ ЛЖ – при ФВ < 20% относительно значений при ФВ 29-20% - на 9,7%, между показателями при ФВ 29-20% и 39-30% - на 12,0%, при ФВ 50-40% и ФВ 39-30% - на 11,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты анализа внутрисердечной гемодинамики у кардиохирургических больных с ХСН на фоне ИБС со сниженной ФВ ЛЖ в целом согласуются с литературными данными и показывают, что степень дефицита ФВ существенно влияет на структурные и функциональные параметры левых отделов сердца.

Результаты анализа релаксирующей способности эндотелия сосудов у больных осложненными формами ИБС указывают на нарушение дилатационных свойств сосудистой стенки, проявляющееся в существенном снижении ЭЗВД (в 2,31 раза, $p < 0,001$). При этом степень эндотелиальной

дисфункции увеличивалась по мере снижения ФВ ЛЖ и была максимальна у пациентов с ФВ < 20%. Так, при ФВ 39-30% показатель ЭЗВД был на 19,3% меньше, чем при ФВ 50-40% ($p < 0,05$), при ФВ 29-20% – на 15,2%, чем при ФВ 39-30% ($p < 0,05$), а при ФВ менее 20% – на 15,4%, чем при ФВ 29-20% ($p < 0,05$).

Вероятно, при ХСН ишемического генеза, осложненной нарушением сократительной функции ЛЖ, длительное воздействие повреждающих факторов (атеросклеротические изменения сосудистой стенки, гемодинамические перегрузки, воспаление и т.д.), ведет к постепенному истощению компенсаторной вазодилатирующей функции эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция. Результаты исследования согласуются с литературными данными о подавлении релаксирующей способности эндотелия сосудов при атеросклерозе, ИБС, ХСН и поддерживают предположение исследователей о возможной взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с ишемическими изменениями миокарда [2, 57, 71, 138, 151].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в формировании клинического течения ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью и низкой ФВ ЛЖ, важная роль принадлежит нарушениям внутрисердечной гемодинамики и снижению дилатационных свойств эндотелия сосудов.

В период введения левосимендана нами не было отмечено сколько-либо значимых изменений параметров гемодинамики, усугубления имевшихся аритмий и проявления фатально опасных аритмий. Через 48 часов после окончания инфузии левосимендана нами отмечен прирост сердечного выброса в целом с $35,7 \pm 4,68 \%$ до $43,6 \pm 4,85\%$ ($p = 0,126$).

Сравнительная оценка гемодинамических показателей в зависимости от выраженности дефицита ФВ показала значимое улучшение инотропной функции миокарда ЛЖ в основной группе больных. У пациентов с уровнем сердечного выброса до лечения 50-40% величина ФВ увеличилась на 12,3% и

достигла значений $49,3 \pm 1,76\%$ ($p < 0,05$). При исходном уровне ФВ 39-30% - до средних значений $43,7 \pm 1,58\%$ (на 22,1%, $p < 0,05$), при ФВ 29-20% - до $37,4 \pm 1,36\%$ (на 43,3%, $p < 0,05$), а у пациентов с начальной ФВ $< 20\%$ - до $23,8 \pm 1,24\%$ (на 30,1%, $p < 0,05$). Следует отметить, что у 82 из 91 больных основной группы (90,1%) значения ФВ оказались выше 30%.

В группе сравнения на фоне проводимого лечения величина ФВ изменилась незначительно. При этом ее значения у пациентов основной группы с исходными показателями ФВ 39-30% и 29-20% оказались существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобной степенью дефицита ФВ – соответственно, на 10,9% и 37,0% ($p < 0,05$).

Анализ динамики эндотелийзависимой дилатации сосудов в зависимости от выраженности нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ показал, что после инфузии левосимендана происходит существенное возрастание значений ЭЗВД при всех уровнях дефицита ФВ (на 13-18%, $p < 0,05$). У кардиохирургических больных, не получавших левосимендан, величины ЭЗВД практически соответствовали исходным показателям. При этом значения данного параметра у пациентов основной группы с ФВ 39-30% и 29-20% оказались существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобной степенью дефицита ФВ (соответственно, на 10,6% и 17,5%, $p < 0,05$).

При клинической оценке кардиопротективных свойств левосимендана в предоперационном периоде установлено, что поддержка с помощью ВАБК потребовалась 9 пациентам (9,9%) основной группы с исходной ФВ $< 20\%$, у которых фракция выброса ЛЖ после инфузии левосимендана была менее 30%. В группе сравнения профилактическая ВАБК была проведена 14 больным (22,6%) с ФВ менее 30% ввиду усугубления ишемических изменений по данным электрокардиографического исследования. Следует отметить, что в эту группу мы не включали больных исходной ФВ $< 20\%$. На фоне клинического и субъективного улучшения у больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение величины суммарного подъема сегмента ST (на 17,7%, $p < 0,05$) и повышение максимальных значений систолического АД (на

20,2%, $p < 0,05$), тогда как у больных группы сравнения, несмотря на заметное клиническое и субъективное улучшение, ЭКГ-параметры изменились незначительно.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у кардиохирургических больных с осложненными формами ИБС и низкой ФВ ЛЖ превентивная инфузия левосимендана способствует значимому улучшению инотропной функции ЛЖ и релаксирующей способности эндотелия сосудов. Наиболее выраженный эффект левосимендана наблюдался при ФВ менее 40%. Включение левосимендана в комплекс периоперационного обеспечения АКШ у пациентов данного профиля позволило улучшить течение предперфузионного периода, уменьшить потребность в профилактической ВАБК и повысить ее эффективность на показатели центральной гемодинамики.

С целью анализа эффективности профилактической инфузии левосимендана по оптимизации сердечного выброса нами было исследовано состояние внутрисердечной гемодинамики и функции сосудистого эндотелия через 48 часов после АКШ. Обнаружено, что инотропное и вазодилатирующее воздействие левосимендана сохраняется, по крайней мере, в течение 2 суток после АКШ. В основной группе отмечено заметное улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики по сравнению со значениями до лечения: достоверное снижение величины КСР (на 12,2%, $p < 0,05$) и возрастание уровней ФУ, УО и ФВ – соответственно, на 21,7%, 10,9% и 26,6% ($p < 0,05$), а также снижение ЭЗВД на 21,3% ($p < 0,05$). Наиболее выраженный положительный эффект левосимендана достигался при значениях ФВ $< 40\%$.

Необходимо отметить, что все больные успешно перенесли оперативное вмешательство. Интраоперационных летальных исходов не было.

В восстановительном периоде после окончания ИК и послеоперационном периоде в 9 (9,9%) больным основной группы с исходной ФВ $< 20\%$ была применена ВАБК по причине сниженной сократительной функции ЛЖ (ФВ = $26,3 \pm 1,26\%$).

В группе сравнения ВАБК потребовалась 16 (25,8%) пациентам в связи с возникновением острой ишемии миокарда. Следует отметить, что из них у 14 пациентов баллон-катетер был установлен в доперфузионном периоде в связи с нарастанием признаков ишемии миокарда, 2 пациентам ВАБК потребовалась в послеперфузионном периоде. Баллон-катетер вводили после отключения больного от ИК и в ближайшем послеоперационном периоде. Время использования ВАБК в основной группе было на 56,6% короче, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

В раннем послеоперационном периоде сравниваемые группы достоверно отличались по доли больных, которым проводилась инотропная поддержка дофамином, и длительности инотропной поддержки. В основной группе поддержка дофамином в средней дозе $7,62 \pm 3,52$ мкг/кг/мин проводилась 36 пациентам (39,6%), тогда как в группе сравнения она была проведена всем 62 пациентам ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$) в средней дозе $9,08 \pm 3,34$ мкг/кг/мин. Продолжительность инотропной поддержки у больных, получавших левосимендан, составила $15,1 \pm 7,49$ часа, что на 60,8% меньше, чем в группе сравнения, в которой она в среднем равнялась $40,3 \pm 10,63$ часам ($p < 0,01$).

ИВЛ продолжалась в основной группе $4,17 \pm 3,21$ часа, а в группе сравнения - $11,26 \pm 2,82$ часов, т.е. существенно дольше (в 2,70 раза, $p < 0,01$).

Обращает на себя внимание тенденция к снижению времени нахождения в отделении интенсивной терапии в основной группе больных (на 28,0%, $p > 0,05$). Средний срок пребывания пациентов в отделении реанимации в послеоперационном периоде составил для основной группы $2,39 \pm 0,86$ дня, в группе сравнения - $3,32 \pm 0,72$ дня. В то же время величины данного показателя у пациентов основной группы с исходной ФВ 39-30% и ФВ 29-20% были существенно ниже значений в группе сравнения с подобной ФВ (соответственно, на 37,4% и 38,1%, $p < 0,05$).

Положительный клинический эффект операции отмечен у большинства прооперированных больных. Перед выпиской из стационара (в среднем, 21 ± 9 суток после операции) пациенты отмечали улучшение состояния в плане

стенокардии и симптомов сердечной недостаточности. В обеих группах больных установлено существенное снижение ФК ХСН: в основной группе – на 52,0%, в группе сравнения – на 48,2% ($p < 0,01$).

В раннем послеоперационном периоде в основной группе осложнения отмечены у 5 (5,5%) больных, из которых наиболее частыми были нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии.

В группе сравнения осложнения наблюдались у 25 (40,3%) пациентов, что значимо выше (на 34,8%), чем в основной группе ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$). Наиболее частыми осложнениями у этих больных явились острая ишемия миокарда, потребовавшая ВАБК, и нарушения ритма. У 14 из 16 (25,8%) больных группы сравнения ВАБК была начата в предперфузионном периоде вследствие развития у них острой ишемии миокарда. Следует отметить, что у всех больных с развившейся острой ишемией миокарда при поступлении был диагностирован III ФК ХСН, а исходная ФВ ЛЖ не превышала 30%.

Летальных исходов на госпитальном этапе не было ни в одной группе.

Проведенный нами расчет стоимости одних суток лечения в отделении интенсивной терапии (по состоянию на 01.07.2008 года) составил у больных группы сравнения - 21 174,7 рублей (курсовая стоимость - 66 912,0 руб.), а в основной группе - 17 467,0 руб. (курсовая стоимость с учетом затрат на левосимендан - 69 189,0 рублей). Причем нами не принимались в расчет затраты на осуществление ВАБК 16 пациентам группы сравнения. Представленные расчеты позволяют утверждать, что мнение о экономической необоснованности его применения при тяжелом течении ИБС не имеет достаточных оснований

Таким образом, результаты настоящего исследования, направленного на улучшение результатов хирургического лечения больных ИБС с ХСН и низкой ФВ ЛЖ, свидетельствуют о том, что использование левосимендана в комплексе предоперационной подготовки к АКШ способствует коррекции состояния внутрисердечной гемодинамики у этих больных, значимо улучшая структурные характеристики и увеличивая сократительную активность

миокарда, а также стабилизирует функциональное состояние эндотелия сосудов за счет увеличения ЭЗВД. Превентивная инфузия левосимендана у больных с осложненными формами ИБС позволяет клинически значимо и стойко увеличить сердечный выброс, сократить дозу и длительность послеоперационной инотропной поддержки, сроки проведения ИВЛ, уменьшить риск интра- и ранних послеоперационных осложнений при росте стоимости лечения в отделении интенсивной терапии всего на 3,4%.

Выводы

1. При ХСН ишемического генеза выявлены существенные нарушения внутрисердечной гемодинамики (увеличение КДР на 24,6%, КСР на 47,2%, КДО на 57,7% и КСО на 162,9%, $p < 0,05$; снижение ФУ на 40,4% и ФВ на 40,5%, $p < 0,01$), которые ассоциируются с тяжестью нарушения сократительной функции левого желудочка и наиболее выражены при ФВ менее 20% ($p < 0,05$).

2. Ишемическая болезнь сердца, осложненная ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, характеризуется значимым снижением эндотелийзависимой вазодилатации сосудов (на 56,7%, $p < 0,001$). Выраженность эндотелиальной дисфункции сопряжена с функциональным классом сердечной недостаточности и степенью дефицита фракции выброса.

3. Применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца и низкой фракцией выброса левого желудочка улучшает инотропную функцию левого желудочка, существенно повышая фракцию выброса (на 22,1%, $p < 0,05$) и фракцию укорочения (10,8%, $p < 0,05$), а также способствует коррекции функционального состояния эндотелия сосудов, усиливая эндотелийзависимую вазодилатацию (на 12,8%, $p < 0,05$). Наиболее выраженный эффект левосимендана достигался при показателях ФВ менее 40%.

4. Инотропный и вазодилатирующий эффекты левосимендана сохраняются, по крайней мере, в течение 2 суток после аортокоронарного шунтирования, что подтверждается достоверными различиями между пациентами основной группы и группы сравнения в состоянии внутрисердечной гемодинамики (уменьшение КСР на 12,2%, увеличение ФВ на 26,6% и ФУ на 21,7%, $p < 0,05$), стабилизацией сосудодвигательной функции эндотелия (снижение эндотелийзависимой вазодилатации на 21,3%, $p < 0,05$).

5. Преимущества использования левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у пациентов с осложненными формами ишемической болезни сердца и фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ связаны с уменьшением потребности в вспомогательном кровообращении с использованием ВАБК и инотропной поддержки дофамином ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$), сокращении длительности применения кардиотоников (на $60,8\%$, $p < 0,01$) и респираторной поддержки (с $11,16 \pm 2,82$ до $3,28 \pm 1,05$ часов, ($p < 0,01$), сроков пребывания в отделении интенсивной терапии (на $37,4\%$, $p < 0,05$), снижении частоты интра- и ранних послеоперационных осложнений (на $34,8\%$, $p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. Профилактическую инфузию левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца целесообразно проводить за 2 суток до операции.
2. Для оценки эффективности использования левосимендана могут быть использованы показатели внутрисердечной гемодинамики (ФВ, ФУ, КСР, КСО) и эндотелийзависимой вазодилатации сосудов.
3. Превентивная инфузия левосимендана наиболее оправдана у больных ишемической болезнью сердца с фракцией выброса менее 40%.
4. У пациентов с ишемической болезнью сердца с фракцией выброса левого желудочка менее 20% инфузию левосимендана необходимо сочетать с профилактической внутриаортальной баллонной контрпульсацией.

Список литературы

1. Авалиани, В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом – Архангельск, 2007. – 224 с.
2. Агеев, Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. - 2003. - № 1. - С. 22-25.
3. Акчурин, Р.С. Показания к операции коронарного шунтирования у больных с различным течением ИБС / Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев, Д.М. Галяутдинов // Кардиология. – 2002. - № 19. – С.
4. Акчурин, Р.С. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца — история и современность. — «Микрохирургия в России. 30 лет развития», М., 2005.
5. Аметов, А.С. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом типа 2 / А.С. Аметов, И.Ю. Демидова, Л.В. Смагин // Кардиология. – 2004. - № 11. – С. 55-60.
6. Анестезиологические аспекты ранней активизации больных после операций аортокоронарного шунтирования / А.Г. Яворовский, Н.А. Трекова, В.А. Гулева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 5. - С. 13-17.
7. Аортокоронарное шунтирование у больных с выраженной дисфункцией левого желудочка: отдаленные результаты и значение выявления жизнеспособности миокарда / И. Буткувиене, Л. Ивашкявичиене, Г. Ногиене, Ю. Жиданавичиуте // Кардиология. – 2009. - № 12. – С. 39-42.
8. Афанасьев, С.А. Особенности инотропных эффектов левосимендана на изолированном миокарде больных ишемической болезнью сердца / С.А. Афанасьев, В.Ю. Тимофеев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. - № 2. – С. 35-38.
9. Бабак, О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца - эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак,

Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. - 2004. - № 1. - С. 14-21.

10.Балковая, Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при хронической сердечной недостаточности / Л.Б. Балковая // Медицина сегодня и завтра. - 1999. - № 1. – С. 31-38.

11.Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюмедиамед, 2001. – 296 с.

12.Бахтияров, Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р.З. Бахтияров // Рос. кардиологический журнал. – 2004. – Т. 46, № 2. – С. 76-79.

13.Безопасность и эффективность Левосимендана у больных левожелудочковой недостаточностью при остром инфаркте миокарда. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (RUSSLAN) / В.С. Моисеев, Р. Poder, Н.А. Андреев [и др.] // Клин. фармакол. тер. – 2004. – Т. 13, № 4. – С. 32-38.

14.Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М., 2002. – 86 с.

15.Беленков, Ю.Н. Левосимендан – новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 1-5.

16.Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

17.Беленков, Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. - 2001. - Т. 41, № 5. - С. 100-104.

18.Белов, Ю.В. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда после коронарного шунтирования у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 7-12.

19.Белов, Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. - 2003. - № 1. – С. 19-23.

20.Белоусов, Ю.Б. Левосимендан – новый препарат для лечения сердечной недостаточности] / Ю.Б. Белоусов, С.Б. Ерофеева // Фарматека. – 2004. - № 8. – С. 56-61.

21.Белякин, С.А. Современные подходы к реабилитации военнослужащих, перенесших аортокоронарное шунтирование / С.А. Белякин, А.А. Будко – М., 2003. – 144 с.

22.Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78-85.

23.Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. - № 3. - С. 9-14.

24.Бунатян, А.А. Руководство по кардиоанестезиологии / А.А. Бунатян, Н.А. Трекова. - М., 2005. – 686 с.

25.Буравлев, М.Б. Острая сердечная недостаточность при инфаркте миокарда: клинико-гемодинамическая характеристика больных и оценка эффектов левосимендана и добутамина: автореф. дис... канд. мед. наук: - М., 2009. – 22 с.

26.Бураковский, В.И. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство / Бураковский, В.И. Л.А. Бокерия. – М.: Медицина, 1989 - 752 с.

27.Васькина, Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис... док. мед. наук: - Новосибирск, 2004. – 35 с.

28.Влияние инотропной стимуляции левосименданом на показатели гемодинамики, вариабельность ритма сердца в комбинированной терапии сердечной недостаточности в зависимости от возраста пациентов / Н.И. Тарасов, Д.С. Кривоносов, Л.К. Исаков, Л.Ю. Чеснокова // Сердечная недостаточность. - 2008. - № 4. – С.24-27.

29.Влияние искусственного кровообращения на окислительный стресс и метаболизм ксенобиотиков в печени у больных ишемической болезнью сердца / В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, М.Н. Дерягин [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – Т. 129, № 1. – С. 82-86.

30.Влияние левосимендана на клинико-функциональное состояние больных ИБС с сердечной недостаточностью / Д.Х. Камардинов, А.З. Рахимов, Э.Ф.Тугеева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» – 2009 – том.10 – №1 – с.41-48.

31.Волошин, П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции [Электронный ресурс] / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя // Международный неврологический журнал. - 2007. – № 12. – <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-1868/article-1871>.

32.Гейченко, В.П. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом / В.П. Гейченко, А.В. Курята, О.В. Мужчиль // Рос. кардиол. журн. - 2005. - № 4. - С. 68-71.

33.Денисова, И.Д. Состояние внутрисердечной гемодинамики, системы гемостаза и функции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью, эффекты бета-адреноблокаторов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Уфа, 2005. - 24 с.

34.Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 99-164.

35.Диагностика и терапия хронической сердечной недостаточности / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Н.Е. Романова [и др.] // Consilium Medicum. – 2002. - Т. 4, № 11. – С. 1-6.

36.Динамика диастолической и систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с выраженной постинфарктной левожелудочковой дисфункцией после хирургического лечения / А.М. Чернявский, А.В. Марченко, М.В. Чармадов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010.- № 1 – С.16-19.

37.Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда / О.В. Мамонтов, Т.С. Максимова, В.М. Пизин, И.С. Бродская // Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 48-51.

38.Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В.И. Бувальцев, Т.В. Камышова, М.Б. Спасская, Д.В. Небиеридзе // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 5. – С. 30-32.

39.Домашенко, М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2006. – 31 с.

40.Дублев, А.В. Структурные изменения метаболизма и кислородный баланс пациентов при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения – автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2008.- - 28 с.

41.Желиханова, М.В. Определение показаний и оценка эффективности малоинвазивной и эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных ИБС Автореф. ... дисс. док. мед. наук. – М., 2009. – 48 с.

42.Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургического и медикаментозного методов лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной

недостаточностью / М.А. Саидова, Ю.Н. Беленков, Р.С. Акчурин [и др.] // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74, N 2 . — С. 60-64.

43.Задонченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 1. — С. 11-15.

44.Замотаев, Ю.Н. Особенности клинко-функционального состояния больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, за 5 лет наблюдения / Ю.Н. Замотаев, В.А. Косов // Терапевтический архив. - 2006. - Т. 78, № 8. - С. 20-26.

45.Замотаев, Ю.Н. Очерки медицинской реабилитации больных, перенесших аортокоронарное шунтирование / Ю.Н. Замотаев, Ю.А. Кремнёв, С.Е. Подшибякин – М.: Агентство «Мед SA», 2005. – 191 с.

46.Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – Т. 39, № 9. – С. 68-80.

47.Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. - М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.

48.Значение стресс-эхокардиографии в оценке жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной способностью миокарда для определения показаний к аортокоронарному шунтированию / Х.К. Мамаев, М.В. Желиханова, С.Т. Мацкеплишвили [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т. 6, № 2 (Приложение). - С. 135-141.

49.Иванова, И.А. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования: автореф. дис... канд. мед. наук: - СПб, 2005. – 26 с.

50.Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. – 1997. – № 6. – С. 17-20.

51.Иоселиани, Д.Г. Применение левосимендана в сочетании с эндоваскулярной реперфузией у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным левожелудочковой недостаточностью / Д.Г. Иоселиани, И.Ю. Костянов, А.В. Сидельников // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2005. - № 9. – С. 18-24.

52.Ишемическая болезнь сердца у больных с низкой сократительной способностью миокарда левого желудочка (диагностика, тактика лечения). / Л.А. Бокерия, В.С. Работников, Ю.И. Бузиашвили [и др.] – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – 195 с.

53.Казачкина, С.С. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов / С.С. Казачкина, В.П. Лупанов, Т.В. Балахонова // Сердечная недостаточность. - 2000. – Т. 1, № 6. – С. 315-317.

54.Караськов, А.М. Биохимическая адаптация после кардиохирургических вмешательств / А.М. Караськов, В.В. Ломиворотов. – Новосибирск, 2004. - 287 с.

55.Карпов, Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 22-26.

56.Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2007. — № 2. — С. 28-33.

57.Коломоец, Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение / Н.М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. - № 5. – С. 29-35.

58.Кочкина, М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиол. – 2005. - № 1. – С. 63-71.

59.Кривоносов, Д.С. Оптимизация лечения больных инфарктом миокарда пожилого и старческого возраста посредством реваскуляризации в сочетании с инотропной стимуляцией и миокардиальной разгрузкой / Д.С. Кривоносов, Л.Ю. Чеснокова, Н.И. Тарасов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008. - № 1. – С. 27-31.

60.Лебединский, К.М. Анестезия и системная гемодинамика / К.М. Лебединский. - СПб., 2000. – 296 с.

61.Лечение острой сердечной недостаточности у новорожденного после кардиохирургической операции с использованием levosimendan / А.А. Скопец, К.О. Барбухатти, М.В. Борисков [и др.] // I общероссийский съезд общества специалистов по сердечной недостаточности: тезисы докладов. – М., 2004. – С. 97-98.

62.Лутай, М.И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы / М.И. Лутай, В.А. Слободской // Укр. кардіол. журн. – 2001. - № 4. – С. 79-83.

63.Маврина, Е.В. Возможность применения левосимендана в сердечно-сосудистой хирургии / Е.В. Маврина, Н.В. Стуров, Д.А. Максимкин // Фундаментальные исследования. – 2006. - № 1. – С. 29-30.

64.Мамамтавришвили, Н.Д. Эндотелиальная дисфункция как один из патогенетических факторов в развитии хронической сердечной недостаточности / Н.Д. Мамамтавришвили, Т.В. Саникидзе, Г.А. Табидзе // Медицинские новости Грузии. – 2002. – № 3. – С. 96-98.

65.Марченко, А.В. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью : автореф. дис... док. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 42 с.

66.Моисеев, В.С. Инотропные препараты: роль в лечении сердечной недостаточности / В.С. Моисеев // Врач. - 2005. - N 4 . - С. 54-57.

67.Ниберидзе, Д.В. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение его коррекции / Д.В. Ниберидзе, Р.Г.

Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 86-89.

68.Обрезан, А.Г. Хроническая сердечная недостаточность / А.Г. Обрезан, И.В. Вологодина. – СПб.: Вита Нова, 2002. - 318 с.

69.Оганов, Р.Г. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации / Р.Г. Оганов, Ю.М. Комаров, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. - 2009. - Т. 12, N 2. - С. 3-8.

70.Ольбинская, Л.И. Хроническая сердечная недостаточность / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова. - М.: Реафарм, 2001. - 343 с.

71.Ольбинская, Л.И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции. / Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн // Тер. Архив. – 2005. - № 9. – С.88-93.

72.Ополонский, Д.В. Структурные и функциональные изменения артериальных сосудов у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом / Д.В. Ополонский, Н.И. Максимов // Кардиология. - 2009. - N 6. - С. 10-14.

73.Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией / О.В. Иванова, А.Н. Рогова, Т.В. Балахонова [и др.] // Кардиология. – 1993. - № 3. – С. 37-42.

74.Опыт применения левосимендана (симдакса) у больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / С.Я. Самосудова, Н.В. Соколянский, Д.В. Малахов, В.А. Пролубщиков // Современные алгоритмы диагностики и стандарты лечения в клинической медицине: Тезисы докл. науч.-практ. конф. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2008. – С. 195-196.

75.Особенности обратного ремоделирования сердца после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с Q-позитивным ИМ

в анамнезе / И.В. Тимофеева, С.Г. Суханов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С. 44-49.

76.Остроумова, О.Д. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии) / О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская // Кардиология. – 2005. - № 2. – С. 59-62.

77.Первый опыт применения левосимендана у пациентов с низким сердечным выбросом после кардиохирургических вмешательств / Г.В. Лобачева, А.А. Старовойтов, А.В. Харькин, Б.Б. Квасников // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. - № 4. – С. 58-64.

78.Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. – 2005. - № 9. – С. 31-37.

79.Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия – ключевой фактор нарушений микроциркуляции / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов, М.В. Дубина // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 1999. – № 2. – С. 41-42.

80.Петрищев, Н.И. Роль эндотелия в тромбогенности и тромборезистентности сосудов / Н.Н. Петрищев // Ученые записки. - 1999. – Т. 6, № 1. - С. 66-71.

81.Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-38.

82.Подзолков, В.И. Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, N 17. – С. 1102-1109.

83.Полиорганная недостаточность и окислительный стресс у больных ишемической болезнью сердца после ее хирургической коррекции / М.Н. Дерягин, В.В. Ломиворотов, В.Н. Ломиворотов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - № 1. – С. 12-17.

84.Применение левосимендана для лечения кардиогенного шока, связанного с развитием острой правожелудочковой недостаточности после аортокоронарного шунтирования / А.Б. Наумов, А.Е. Баутин, А.М. Кутин [и др.] // Kardiol. Serdečno-sosud. Hir. – 2009. - № 1. – С. 79-81.

85.Применение проводниковой анестезии при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением / Р.К. Джорджия, Ф.С. Юсупов, Е.Н. Ганкова [и др.] // Материалы VIII Ежегодной сессии НЦССХ им. А. Н. Бакулева. - М., 2001. - С. 105.

86.Рахимов, А.З. Клиническое значение использования негликозидного инотропного препарата левосимендана в комплексном лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью – автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.- 24 с.

87.Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. — М., 2005. — 972 с.

88.Реваскуляризация миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии / Л. А. Бокерия, В. Ю. Мерзляков, И. В. Ключников и др.. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия .- 2005 .- № 6 .- 45-50.

89.Реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца / К.Л. Козлов, Ю.С. Титков, Ю.А. Шнейдер [и др.]. - СПб., 2004. - 48 с.

90.Сидоренко, Б.А. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М.: Пресид-Альянс, 2002. – 300 с.

91.Сидоренко, Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений / Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков // Кремлевская медицина. – 1999. - № 2. – С. 51-54.

92.Сиренко Ю.Н. Место левосимендана в современном лечении сердечной недостаточности / Ю.Н. Сиренко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2006. – № 1. – С. 2-7.

93.Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.Д. Беляева [и др.] // Международный медицинский журнал. - 2002. - № 3. - С. 9-13.

94.Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия / Г.И. Марцинкевич, И.А. Коваленко, А.А. Соколов [и др.] // Тер. Архив. – 2002. - № 4. – С. 16-18.

95.Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий / М.М. Танащян, З.А. Суслина, В.Г. Ионова [и др.] // Неврологический вестник. – 2007. - Т. 39, вып.1. – С. 12–16.

96.Сравнительный анализ выживаемости пациентов с ИБС и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка после хирургического и медикаментозного лечения / Чернявский А.М., Марченко А.В. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2009. - № 1. – С. 65-69.

97.Сравнительный анализ результатов хирургического и эндоваскулярного лечения больных ИБС при множественном поражении коронарного русла. / Д.Г. Громов, З.А. Алигишиева, И.В. Исаева, Д.Г. Иоселиани // Медицина критических состояний. - 2009. - № 2. - С. 15-27.

98.Сукманова, И.А. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов разных возрастных групп / И.А. Сукманова, О.Н. Миллер, Ф.И. Белялов // Российский кардиологический журнал. - 2009. - N 4. - С. 22-26.

99.Терещенко, С.Н. Инотропные средства и сердечная недостаточность / С.Н. Терещенко // Фарматека. – 2004. – N 14. – С. 74-80.

100. Терещенко, С.Н. Новый взгляд на инотропные препараты в лечении сердечной недостаточности [Электронный ресурс] / С.Н. Терещенко // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, N 1. – http://old.consilium-medicum.com/media/heart/01_01/8.shtml

101.Толстов, С.Н. Клинико-диагностическое значение цитокиновой активации и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных

хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином / С.Н. Толстов // Кардиология.- 2007.- № 5.- С. 50-54.

102. Трубицина, Е.С. Применение антиоксиданта мексидола у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2006. - 18 с.

103. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах. - М., 1975. – 248 с.

104. Фармакоэкономический анализ применения левосимендана у больных с тяжёлой декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.Ю. Григорьев [и др.] // Сердечная недостаточность – 2006. – Т. 7, №1. – С. 32-38.

105. Харисова, И.М. Статистические методы в медицине и здравоохранении : учеб. пособие / И.М. Харисова, Н.Х. Шарафутдинова. - Уфа: Изд-во БГМУ, 1999. - 145 с.

106. Хенсли мл., Ф.А. Практическая кардиоанестезиология : пер. с англ. / Ф.А. Хенсли мл., Д.Е. Мартин, Г.П. Грэвли. - М., 2008. – 1018 с.

107. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца со сниженной сократимостью миокарда левого желудочка / И.Ю. Браве, Ф.Н. Клименко, Ю.В. Пейсахович [и др.] //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2002.- Т. 3, №11 - С. 74.

108. Чазов, Е.И. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране / Е.И. Чазов, С.А. Бойцов // Кардиологический вестник. - 2009. - N 1. - С. 5-10.

109. Чернов, С.А. Осложнения раннего послеоперационного периода и их профилактика у больных ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда / С.А. Чернов // Тер. Архив. – 2002. – № 9. – С. 45-49.

110. Шилкина, Н.П. Сосудистая стенка и гемостаз / Н.П. Шилкина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. - № 4. – С. 39-40.

111. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. - М.: Практика, 2005. - 344 с.
112. Шляхто, Е.В. Нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации и морфологические изменения лучевой артерии при ишемической болезни сердца. / Е.В. Шляхто // Тер. Архив. – 2005. – Т. 77, № 9. – С. 40-43.
113. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. и др. // Клин. Фармакол. и Терапия. — 2005. — Т. 14, № 3. — С. 85-88.
114. Эффективность и безопасность инотропного препарата левосимендана у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q и острой сердечной недостаточностью / Е.П. Павликова, Д.Г. Рычков, И. Мерай [и др.]. // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – Т. 15, № 3. – С. 39-42.
115. Эффективность левосимендана в комплексной терапии сердечной недостаточности в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / Г.П. Плотников, А.В. Чижов, Б.Л. Хаес, Л.С. Барбараш // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. - № 1. – С. 44-49.
116. Явелов, И.С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда / И.С. Явелов // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 33-45.
117. Явелов, И.С. Новое кардиотоническое лекарственное средство левосимендан: особенности практического использования / И.С. Явелов // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 1-16.
118. Ярек-Мартынова, И.Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004.- № 2.- С.48-52.
119. A comparison of on pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients / H. M. Nathoe, D. Van Dijk, E. W. Jansen et al.. // N. Engl. J. Med. - 2003. -Vol. 348.-P. 394-402.

120. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators / M.T. Slawsky, W.S. Colucci, S.S. Gottlieb [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2222–2227.

121. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilatation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure / M. Nakamura, M. Ishikawa, T. Funakoshi [et al.] // *Am. Heart J.* – 1994. – Vol. 128. – P. 1164-1169.

122. Biegelsen, E.S. Endothelial function and atherosclerosis / E.S. Biegelsen, J. Loscalzo // *Coron. Artery Dis.* – 1999. – Vol. 10, N 4. – P. 241-256.

123. Bonetti, P. Endothelial dysfunction – a marker of atherosclerotic risk / P. Bonetti, L. Lerman, A. Lerman // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168-175.

124. Brixius, K. Beneficial effects of the Ca²⁺-sensitizer levosimendan in human myocardium / K. Brixius, S. Reicke, R.H. Schwinger // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. H131-H137.

125. Cardiopulmonary bypass: principles and practice / G.P. Gravlee, R.F. Davis, M. Kurusz [et al.]. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 472 p.

126. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronization therapy in heart failure / J.G. Cleland, J. Ghosh, N. Freemantle [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 501-508.

127. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) / C.M. O'Connor, W.A. Gattis, B.F. Uretsky [et al.] // *Am. Heart. J.* – 1999. – Vol. 138. – P.78-86.

128. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. / R.H. Jones, E.J. Velazquez, R.E. Michler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1705-1717.

129. Coronary revascularization (CARE) registry: An observational study of on pump and off-pump coronary artery revascularization / Y. Palmer, M.A. Herbert, L. Prince [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 986–992.

130. Decreased activity of the L-arginine–nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure / S.D. Katz, T. Khan, G.A. Zeballos [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 2113–2117.

131. Demeyere, R. Haemodynamic effects of levosimendan, a novel calcium sensitizer, in patients during weaning from cardiopulmonary bypass / R. Demeyere, P. Herrijgers, W. Flameng // *Crit. Care.* – 2002. – Vol. 6 (suppl. 1). – P. S65-S66.

132. Dernillis, J. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study / J. Dernillis, M. Panaretou // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2633-2639.

133. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base / A. Volpi, C. De Vita, M.G. Franzosi [et al.] // *Circulation.* – 1994. - Vol. 88. - P. 416-429.

134. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study / C. Garratt, M. Packer, W. Colucci [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 89.

135. Di Nardo, J.A. Anesthesia for cardiac surgery / J.A. Di Nardo, M.J. Swartz. – N.Y., 1990. – 327 p.

136. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction. Alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships / M.M. Givertz, C. Andreou, C.H. Conrad, W.S. Colucci // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1218-1224.

137. Dobutamine, milrinone and dopamine in acute heart failure syndromes: a reassessment / M. Bayram, L. De Luca, B.M. Massie, M. Gheorghide // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 47G-58G.

138. Drexler, H. Endothelial dysfunction: clinical implications / H. Drexler // *Progr. Cardiovasc. Dis.* – 1997. – Vol. 39, N 4. – P. 287-324.

139. Drexler, H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // *Rev. Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43, N 3. – P. 572-579.

140. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting / J. Lilleberg, M.S. Nieminen, J. Akkila [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 660-668.

141. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake / A.D. Michaels, B. McKeown, M. Kostal [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1504-1509.

142. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and after load conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis / K. Jörgensen, O. Bech-Hanssen, E. Houltz, S.-E. Ricksten // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1075-1081.

143. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. / J.T. Parissis, F. Panou, D. Farmakis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 423-426.

144. Effects of levosimendan on right ventricular after load in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study / A. Morelli, J. Teboul, S. Maggiore [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, N 9. – P. 2287-2293.

145. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial / F. Follath, J.G. Cleland, H. Just [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 196–202.

146. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction. / D.H. Endemann, E.L. Dchiffrin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1983–1992.

147. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes / P. Cherian, G.J. Hankey, J.W. Eikelboom [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, N 9. – P. 2132-2137.

148. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure / P.C. Colombo, J.E. Banchs, S. Celaj [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 58-62.
149. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, J.O. Vilariño [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5, N 4. – P. 154-155.
150. Endothelial dysfunction in diabetes / A.S. De Vriese, T.J. Verbeuren, J. van de Voorde [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 130. – P. 963-974.
151. Endothelial function and dysfunction. Part II. Association with cardiovascular risk factors and diseases: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 233-246.
152. Endothelial function and hemostasis / B.F. Becker, B. Heindl, C. Kupatt, S. Zahler // *Z. Kardiol.* – 2000. – Bd. 89, N 3. – S. 160-167.
153. Endothelium-dependent and independent vasodilatation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure / M. Klosinska, T. Rudzinski, P. Grzelak, [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 765-770.
154. Endothelium function and dysfunction in heart failure / R. Ferrari, T. Bachetti, L. Agnoletti [et al.] // *Eur. Heart J.* - 1998. - Vol. 19, Suppl. G. - P. 41-47.
155. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. e21-181
156. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings / L. De Luca, W.S. Colucci, M.S. Nieminen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1908-1920.
157. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart. The Task Force on acute heart failure of the European Society of

Cardiology. / M.S. Nieminen, M. Bohm, M.R. Cowie [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 384-416.

158. Exercise training and endothelial dysfunction in coronary artery disease and chronic heart failure. From molecular biology to clinical benefits / S. Gielen, S. Erbs, G. Schuler, R. Hambrecht // Minerva Cardioangiol. - 2002. - Vol. 50. - P. 95-106.

159. Falc, E. Why do plaques rupture? / E. Falc // Circulation. – 1998. – Vol. 86, N 3. – P. 30-42.

160. Farré, A.L. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction / A.L. Farré, S. Casado // Hypertension. - 2001. – Vol. 38. – P. 1400-1405.

161. Feletou, M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) / M. Feletou, P.M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H985-H1002.

162. Figgitt, D.P. Levosimendan / D.P. Figgitt, P.S. Gillies, K.L. Goa // Drugs. – 2001. – Vol. 61. – P. 613-627.

163. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery / J. Pataricza, I. Krassoi, J. Hohn [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 115-121.

164. Gates, P.E. Human endothelial function and microvascular ageing / P.E. Gates, W.D. Strain, A.C. Shore // Exp. Physiol. - 2009. – Vol. 94. – P. 311-316.

165. Gheorghiade, M. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes / M. Gheorghiade, J.R. Teerlink, A. Mebazaa // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 68G-73G.

166. Goldenberg, I.F. New inotropic drugs for heart failure / I.F. Goldenberg, J.N. Cohn // JAMA. – 1987. – Vol. 258. – P. 493-496.

167. Guazzi, M. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation / M. Guazzi, R. Arena // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 102-106.

168. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment

of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115-1140.

169. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 257-265.

170. Harjola, V. Levosimendan in cardiac surgery / V. Harjola, K. Siirilä, R. Suojaranta-Ylinen // Critical Care. – 2004. – Vol. 8 (Suppl.1). – P. P83-P90, abstract A495.

171. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study / G.M. Felker, R.L. Benza, A.B. Chandler [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 997-1003.

172. Hemodynamic effects of levosimendan following cardiac surgery / J. Alvarez, M. Taboada, J. Rodriguez [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 2005. – Vol. 52. – P. 389-394.

173. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. / C. Labriola, M. Siro-Brigiani, F. Carrata [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 42. – P. 204-211.

174. Hemodynamic effects of the new calcium sensitizer levosimendan in cardiosurgical ICU patients / C. Lasonidou, T. Karakasis, G. Vasiliadou [et al.] // Critical Care. – 2004. – Vol. 8 (Suppl.1). – P. P83-P90, abstract A285.

175. Husedzinovic, I. Levosimendan in acute heart failure / I. Husedzinovic, S. Husedzinovic, R. Milanovic // Signa Vitae. – 2008. – N 3 (Suppl. 1). – P. 13-16.

176. In vitro endothelial cell activation and inflammatory responses in end-stage heart failure / G.S. Hoare, E.J. Birks, C. Bowles [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 101: – P. 1466-1473.

177. Innes, C.A. Levosimendan: A review of its use in the management of acute decompensated heart failure / C.A. Innes, A.J. Wagstaff // Drugs. – 2003. – Vol. 63. – P. 2651–2671.

178. Kaplan, J.A. Cardiac anesthesia / J.A. Kaplan. – N. Y., 1993. – 715 p.

179. Kivikko, M. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure / M. Kivikko, L. Lehtonen // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 435-455.
180. Kopustinskiene, D. Effect of levosimendan on cardiac mitochondrial ATP-dependent potassium channel [Text] / D. Kopustinskiene, P. Pollesello, N.E. Saris // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68. – P. 807-812.
181. Landmesser, U. The clinical significance of endothelial dysfunction / U. Landmesser, H. Drexler // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 547-551.
182. Lehmann, A. The role of Ca^{++} -sensitizers for the treatment of heart failure / A. Lehmann, J. Boldt, J. Kirchner // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2003. – Vol. 9. – P. 337-344.
183. Lehenen, LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitizing drug with additional vasodilatory properties / LA. Lehenen // *Expert. Opin. Investing. Drugs* – 2001. – N 10. – P. 955-970.
184. Levosimendan as a new strategy during off - pump coronary artery bypass grafting: Double - blind randomized placebo - controlled trial / I. Husedžinović, S. Barišin, N. Bradić [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2005. – Vol. 46, N 6. – P. 950-956.
185. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure / C. Antoniades, D. Tousoulis, N. Koumallos [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 114. – P. 184-197.
186. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial / N. Nijhawan, A.C. Nicolosi, M.W. Montgomery [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 219-228.
187. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction / C. Missant, S. Rex, P. Segers, P. Wouters // *Crit. care med.* – 2007. – Vol. 35, N 3. – P. 707-715.

188. Levosimendan in patients with cardiogenic shock undergoing surgical revascularization: a case series / A. Lehmann, J. Lang, J. Boldt [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – N 10. – P. MT89-MT93.

189. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels / P. Kaheinen, P. Polessello, J. Levijoki, H. Haikala // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001 – Vol. 37. – P. 367-374.

190. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / L. Tritapepe, V. De Santis, D. Vitale [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 198-204.

191. Levosimendan reduces mortality in postoperative low cardiac output syndrome after coronary surgery / R. Levin, R. Porcile, F. Salvagio [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. S987-S988.

192. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial / A. Mebazaa, M. Nieminen, M. Packer [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1883–1891.

193. Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 190, № 3. – P. 244-254.

194. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J. Al Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano, [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 948-954.

195. Long-term outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction / J.A. Carr, B.E. Haithcock, G. Paone [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1531–1536.

196. Lusher, T. Biology of endothelium / T. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 3-10.

197. Maytin, M. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes / M. Maytin, W.S. Colucci // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 26G-31G.

198. McBride, B.F. Levosimendan: implications for clinicians / B.F. McBride, CM. White // *J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 43. – P. 1071-1081.

199. Mechanisms of inducible nitric oxide synthase-mediated vascular dysfunction / C.A. Gunnett, D.D. Lund, A.K. McDowell [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1617-1622.

200. Miocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure / H. Ukkonen, M. Saraste, J. Akkila [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2000. – Vol. 68. - P. 522-531.

201. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial / M.R. Zile, W.H. Gaasch, I.S. Anand [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1393-1405.

202. Muchlbaier, L.H. Observational comparison of eventfree survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease: 20 years of follow-up. / L.H. Muchlbaier, D.B. Prior, J.S. Rankin // *Circulation* – 1992 –Vol. 86, Suppl II. – P.198-204.

203. Murakami, T. Coronary endothelial dysfunction promotes not only angiographical progression but also clinical manifestation in patients with coronary artery disease during long-term follow-up over 10 years / T. Murakami, K. Ohsato // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. S_855.

204. Oxygen-wasting effect of inotropy is there a need for a new evaluation? An experimental large-animal study using dobutamine and levosimendan / S. Müller, O.-J. How, Ø. Jakobsen [et al.] // *Circulation: Heart Failure.* – 2010. – N 3. – P. 277-285.

205. Pagel, P.S. Levosimendan in cardiac surgery: a unique drug for the treatment of perioperative left ventricular dysfunction or just another inodilator searching for a clinical application? / P.S. Pagel // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104. – P. 759-761.

206. Papp, Z. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. / Z. Papp, K. Csapo, P. Pollesello // *Cardiovasc. Drug Rev.* – 2005. – Vol. 23. – P. 71-98.

207. Paraskevaidis, I.A. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of levosimendan in decompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance of the failing heart. / I.A. Paraskevaidis, J.T. Parissis, D. Th Kremastinos // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. – 2005. – Vol. 3. – P. 243-247.

208. Passamani, E. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction. / E. Passamani, K.V. Davis, M.J. Gillispie, T.A. Killip // N. Engl. J. Med. – 1985. – Vol. 312. – P.1665-1671.

209. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral levosimendan and its metabolites in patients with severe congestive heart failure: a dosing interval study. / P. Poder, J. Eha, S. Sundberg [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1143-1150.

210. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure / M. Kivikko, S. Antila, J. Eha [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2002. – Vol. 42. – P. 43-51.

211. Poder, P. Levosimendan in patients with ischaemic heart disease]. – Helsinki, 2006. – 107 p.

212. Priebe, H.J. Vasoactive drugs (IARS Review Course Lectures) / H.J. Priebe // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 64. – P. 79-83.

213. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) randomized trial and registry. For the BARI Investigators / M.M. Brooks, R.H. Jones, R.G. Bach [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2682-2689.

214. Raja, S.G. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence / S.G. Raja, B.S. Rayen // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 1536-1546.

215. Rationale and design of the multicentre randomized trial investigating the efficacy and safety of pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced

heart failure (LevoRep study) / J.Altenberger¹, J.T. Parissis, H. Ulmer, G. Poelzl // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, N 2. – P. 186-192.

216. Relationship between the pharmacokinetics of levosimendan and its effects on cardiovascular system / C. Antoniades, A.S. Antonopoulos, D. Tousoulis [et al.] // Curr. Drug Metab. – 2009. – Vol. 10. – P. 95-103.

217. Remme, W.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure / W.J. Remme, K. Swedberg // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527–1560.

218. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia / Y. Gursoy-Ozdemir, H. Bolay, O. Saribas, T. Dalkara // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1974-1980.

219. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction / E. Crimi, V. Sica, A. Slutsky [et al.] // Free Radic. Res. – 2006. – Vol. 40. – P. 665-672.

220. Rubaniy, G.M. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology / G.M. Rubaniy, M.A. Polokoff // Pharmacol. Rev. - 1994. – Vol. 46. – P. 325-415.

221. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) / V.S. Moiseyev, P. Poder, N. Andrejevs [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1422-1432.

222. Scoote, M. Myocardial calcium signaling and arrhythmia pathogenesis / M. Scoote, A.J. Williams // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 322. – P. 1286–1309.

223. Siirila-Waris, K. Levosimendan in cardiac surgery / K. Siirila-Waris, R. Suojaranta-Ylinen, V.P. Harjola // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2005. – Vol. 19. – P. 345-349.

224. Simoons, M.L. Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization / M.L. Simoons, S. Windecker // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 530-541.

225. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure / C. Opasich, G.D. Pinna, A. Mazza [et al.] // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 488-496.

226. Sorsa, T. The contractile apparatus as a target for drugs against heart failure: interaction of levosimendan, a calcium sensitizer, with cardiac troponin C / T. Sorsa, P. Pollesello, J.R. Solaro // Mol. Cell. Biochem. – 2004. – Vol. 266. – P. 87-107.

227. Stahle, E. Influence of left ventricular function on survival after coronary artery bypass grafting. / E. Stahle, R. Bergstrom, B. Edlund // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 64. – P. 437-444.

228. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca^{2+} -sensitization / T. Sorsa, P. Pollesello, P.R. Rosevear [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 486. – P. 1-8.

229. Stevenson, L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. / L.W. Stevenson // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 367-372.

230. Successful use of levosimendan in a patient during cardiopulmonary bypass / E. Iriz, D. Erer, Y. Unal [et al.] // J. Card. Surg. – 2007. – Vol. 22. – P. 153-156.

231. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure / T. Heitzer, S. Baldus, Y. von Kodolitsch [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1174-1179.

232. Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) / W.J. Rogers, C.J. Coggin, B.J. Gersh [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 1647-1658.

233. The Ca^{2+} -sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. / C. Avgeropoulou, I. Andreadou, S. Markantonis-Kyroudis [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2005. – Vol. 7. – P. 882-887.

234. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P.2850-2870.

235. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - a meta-regression analysis / S. Thackray, J. Easthaugh, N. Freemantle, J.G. Cleland // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 515-529.

236. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function / S.G. De Hert, S. Lorsomradee, S.Cromheecke, Ph.J. Van der Linden, // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 104. – P. 766-773.

237. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications / B.J. Gersh, K. Sliwa, B.M. Mayosi, S. Yusuf // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 642-648.

238. The EuroHeart Failure Survey Program – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe / J.G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol.24. – P. 442-475.

239. The preoperative utilization of levosimendan (preoperative optimization) reduced mortality and low output syndrome after cardiac surgery in patients with low ejection fraction (EF<25%). / R.L. Levin, M.A. Degrange, R. Porcile [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P.II_682.

240. Toller, W.G. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent / W.G. Toller, C. Stranz // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 104. – P. 556–569.

241. Topkara, V.K. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction / V.K. Topkara, F.H. Cheema, S. Kesavaramanujam // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 344-350.

242. Tritapepe, L. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting-a pilot study / L. Tritapepe, V. De Santis // *BJA*. – 2007. – Vol. 96. – P. 694-700.

243. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation / H. Haikala, E. Nissinen, E. Etemadzadeh [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – Vol. 25. – P. 794-801.
244. Vanhoutte, P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels / P.M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, N 8. – P. 1047-1058.
245. Vanhoutte, P.M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P.M. Vanhoutte, J.V. Mombouli // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1996. – Vol. 39. – P. 229-238.
246. Varro, A. Classification of positive inotropic actions based on electrophysiological characteristics: where should calcium sensitizers be placed? / A. Varro, J.G. Papp // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – Vol. 26. – P. 32-44.
247. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure / S.D. Katz, K. Hryniewicz, I. Hriljac [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 310-314.
248. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure / M. Shechter, S. Matetzky, M. Arad [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 588-593.
249. Verma, S. Prognostic value of endothelial function testing / S. Verma, M. Buchanan, T.J. Anderson // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2054-2059.
250. Vogel, R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review / R.A. Vogel // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20, N 5. – P. 426-432
251. Westphal, M. Dear levosimendan, the right ventricle will thank you! / M. Westphal, A. Morelli, H. Van Aken // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, N 3. – P. 952-953.
252. Yang, Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis / Z. Yang, X.F. Ming // Clin. Med. Res. – 2006. – Vol. 4, N 1. – P. 53-65.
253. Yildiz, O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K⁺ channels / O. Yildiz // J. Pharmacol. Sci. – 2007. – Vol. 104. – P. 1-5.