

## К ВОПРОСУ О РЕГУЛЯРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НЕКОРОНАРОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Барсуков А.В.<sup>1</sup>, Гуляев Н.И.<sup>1</sup>,  
Митрофанова Л.Б.<sup>2</sup>, Шишкевич А.Н.<sup>1</sup>,  
Сайфуллин Р.Ф.<sup>1</sup>, Яковлев В.В.\*<sup>1</sup>,  
Яковлев В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> НМИЦ им. В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург

УДК: 616.12-008.46-036.12:615.22  
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.51.20.033

**Резюме.** Внутривенный инодилатор левосимендан первоначально был разработан для интенсивной терапии острой декомпенсированной сердечной недостаточности. В последние годы сформировался определённый научный и клинический интерес к его повторному или запланированному периодическому применению у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Получены данные о благоприятных долгосрочных эффектах левосимендана при регулярном введении на гемодинамические параметры, нейрогормональные маркеры, медиаторы системного воспаления и, что наиболее важно, клинические исходы у пациентов с контрактальной дисфункцией миокарда различного генеза. В настоящей работе представлен клинический пример применения левосимендана в комплексном лечении 50-летнего пациента с декомпенсированной ХСН, обусловленной дилатационной поствоспалительной кардиомиопатией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, левосимендан, дилатационная поствоспалительная кардиомиопатия.

В настоящее время левосимендан рекомендован Европейским и Российским кардиологическими обществами для терапии острой вновь возникшей сердечной недостаточности и острой декомпенсации ХСН. Следует начинать с введения насыщающей дозы со скоростью 6–12 мкг/кг в течение 10 мин. с последующим переходом на поддерживающую инфузию со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Реакцию пациента оценивают через 30–60 мин. от начала инфузии левосимендана. В случае развития симптомной гипотонии или тахикардии скорость введения препарата уменьшают до 0,05 мкг/кг/мин. При хорошей переносимости и необходимости достижения более выраженного гемодинамического эффекта скорость введения левосимендана может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин. Рекомендованная длительность инфузии для

### THE REGULAR APPLICATION OF LEVOSIMENDAN AT THE HEAVY CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY OF NON-CORONARY ORIGIN

Barsukov A.V.<sup>1</sup>, Gulyaev N.I.<sup>1</sup>, Mitrofanova L.B.<sup>2</sup>, Shishkevich A.N.<sup>1</sup>, Sajfullin R.F.<sup>1</sup>, Yakovlev V.V.\*<sup>1</sup>, Yakovlev V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

**Abstract.** The intravenous inodilator Levosimendan was originally developed for intensive therapy of acute decompensated heart failure. In recent years, there has been a definite scientific and clinical interest in its repeated or planned periodic use in patients with severe chronic heart failure (CHF). Data were obtained on the beneficial long-term effects of levosimendan with regular administration to hemodynamic parameters, neurohormonal markers, mediators of systemic inflammation and, most importantly, clinical outcomes in patients with contractile myocardial dysfunction of different genesis. This paper presents a clinical case of levosimendan use in the complex treatment of a 50-year-old patient with decompensated CHF caused by dilated post-inflammatory cardiomyopathy.

**Keywords:** chronic heart failure, levosimendan, dilated post-inflammatory cardiomyopathy.

больных с острой декомпенсированной ХСН составляет 24 часа. Ввиду наличия у левосимендана вазодилатирующего эффекта, считается целесообразным его применение у пациентов с уровнем систолического артериального давления (САД) ниже 85 мм рт. ст. Препарат не имеет значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, используемыми при лечении ХСН.

Пациент О., мужчина 50 лет, поступил в клинику госпитальной терапии Военно-медицинской академии 18.01.2016 г. с жалобами на одышку при ходьбе на расстояние менее 10 м, выраженные отёки нижних конечностей, увеличение размеров живота, учащение пульса, быструю утомляемость, выраженную общую слабость.

При сборе анамнеза было установлено, что в возрасте 42 лет через 3 недели

после перенесённого острого фарингита впервые возник приступ продолжительного сердцебиения. При госпитализации в терапевтический стационар на основании клинико-анамнестических сведений и данных рутинных лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз инфекционно-иммунного миокардита, осложненного пароксизмальной фибрилляцией предсердий. На фоне консервативной терапии был восстановлен синусовый ритм. В течение последующих четырёх лет пациент неоднократно госпитализировался в различные стационары Санкт-Петербурга в связи с рецидивирующими пароксизмами фибрилляции и трепетания предсердий (ФП), как правило, протекающими на фоне выраженной одышки и гемодинамической нестабильности вплоть до развития аритмогенного шока,

\* e-mail: yakovlev-mma@yandex.ru

а, следовательно, требующими электроимпульсной терапии. Оценка структурно-функционального состояния сердца при помощи эхокардиографии (в межприступном периоде) свидетельствовала о наличии незначительной дилатации и снижении сократительной способности левого желудочка. Применение амиодарона в качестве противорецидивного антиаритмического средства ограничивалось возникновением на его фоне токсического гепатита с выраженным приростом сывороточных трансаминаз. Даже поддерживающая доза амиодарона, равная 100 мг/сут, сопровождалась повышением концентрации АЛТ в 2–4 раза относительно верхней границы нормы. Выраженное ремоделирование миокарда с низкой сократительной способностью служило препятствием для назначения антиаритмиков IС класса.

В возрасте 46 лет (2012 г.) больному была проведена радиочастотная изоляция устьев лёгочных вен и абляция каватрикуспидального перешейка в условиях электроанатомического картирования CARTO 3 с использованием циркулярного диагностического электрода. Ввиду сохраняющихся симптомных пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий в 2014 г. была выполнена повторная радиочастотная абляция аритмогенных зон левого и правого предсердий с использованием циркулярного диагностического электрода Lasso в условиях электроанатомического картирования CartoXP. Это позволило существенно сократить частоту эпизодов названной аритмии (до 1–2 в год), которые, несмотря на выраженную дилатацию предсердий, эффективно удавалось купировать методом электрической кардиоверсии. По состоянию на 2014 г. при эхокардиографическом исследовании отмечалась умеренная дилатация всех полостей сердца

с диффузной гипокинезией миокарда и снижением глобальной сократительной функции левого желудочка (фракция выброса, оцененная методом Симпсона составляла 18–25%). Клинически ХСН в период отсутствия нарушений ритма соответствовала II функциональному классу.

Несмотря на регулярный приём актуальных препаратов (торасемид, верошпирон, метопролол, амиодарон, периндоприл, варфарин), с октября 2015 г. у пациента начали нарастать отёки на нижних конечностях, увеличиваться в размерах живот, существенно снизилась толерантность к физической нагрузке, усилилась утомляемость, появилась одышка при незначительных физических нагрузках. В течение трёх месяцев класс ХСН возрос до IV, стали возникать рецидивирующие приступы сердечной астмы/начинающегося отёка лёгких. 18.01.2016 г. по неотложным показаниям госпитализирован в отделение интенсивной терапии клиники госпитальной терапии ВМедА.

На момент первичного осмотра общее состояние больного расценено как тяжелое, обусловленное застойной сердечной недостаточностью. С учётом отёчного синдрома индекс массы тела составлял 35 кг/м<sup>2</sup>. Положение тела вынужденное (ортопноэ). Кожный покров бледный, цианоз губ, акроцианоз, умеренное набухание шейных вен. Напряжённые отёки стоп, голеней, пастозность кожи бедер. Пульс аритмичный с частотой 112 в мин., по монитору синусовая тахикардия, на фоне которой регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия. АД 125/70 мм рт. ст. на обеих руках. Границы сердца расширены вправо и влево. Тоны сердца глухие, I тон над верхушкой ослаблен, здесь же дующий систолический шум. Акцент II тона над лёгочной артерией. Симптом Риве-

ро-Корвальо положительный. Дыхание по типу Чейн-Стокса с частотой 22–28 в мин. Аускультативно: над лёгкими дыхательные проводились во все отделы, жёсткое; над нижними отделами лёгких с обеих сторон выслушивались множественные незвучные влажные мелкопузырчатые хрипы. Центральное венозное давление 30 см вод. ст. Язык с отпечатками зубов по контуру, покрыт белым налётом. Живот увеличен в размерах за счет жировой клетчатки, признаков асцита не отмечено. Перкуторные размеры печени в норме, пальпаторно её край не выступал из-под рёберной дуги.

На основе клинико-anamnestических данных состояние пациента было расценено как декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

На ЭКГ при госпитализации (18.01.2016 г.): P – 0,12 с, PQ – 0,20 с, QRS – 0,08 с, QT<sub>c</sub> – 0,37 с; синусовая тахикардия с ЧСС 112 в мин. Низкий вольтаж зубцов ЭКГ, нормальное положение электрической оси сердца, нарушение проводимости по типу атриовентрикулярной блокады I степени, признаки дилатации левого предсердия, отсутствие должного нарастания амплитуды зубцов R в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub>; наличие q в отведениях III, aVF (Рис. 1). Изменения ЭКГ интерпретированы как проявление миокардитического кардиосклероза.

При рентгенографии органов грудной клетки очаговые и инфильтративные изменения в лёгких не наблюдались, были отмечены значительное расширение сердца в поперечнике (кардиоторакальный индекс 62%) и умеренно выраженные явления венозного застоя (Рис. 2).

В общеклиническом анализе крови (19.01.2016 г.): признаки хронической гипохромной анемии лёгкой степени тяжести (гемоглобин – 103 г/л, эритроциты 3,72 × 10<sup>12</sup>/л, среднее содержание



Рис. 1. Поверхностная ЭКГ пациента О., 50 лет, от 18.01.2016 г. (на момент госпитализации в клинику)



Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента О., 50 лет, выполненная 18.01.2016 г. в условиях ОРИТ клиники в положении сидя

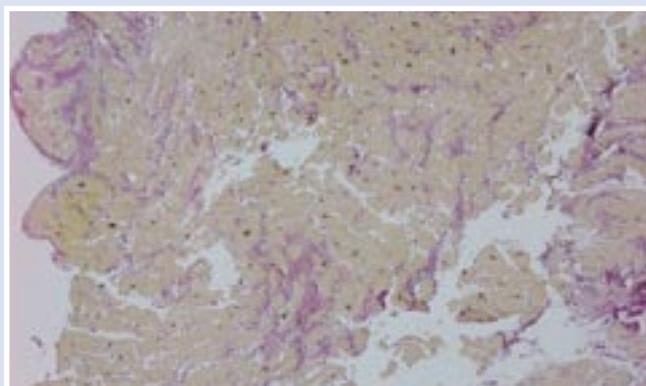
Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Митрофанова Л.Б., и др.  
 К ВОПРОСУ О РЕГУЛЯРНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ  
 СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НЕКОРОНАРОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

гемоглобина в эритроците 27,6 г/л, СОЭ – 12 мм/час. В биохимическом анализе крови (19.01.2016 г.): NTproBNP – 2500 пг/мл (норма менее 125 пг/мл), креатинин – 135 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ 52,0 мл/мин., мочевины – 12,7 ммоль/л, тропонин Т – 0,1 нг/мл (норма 0—0,1 нг/мл), АЛТ – 514 Ед/л, АСТ – 268 Ед/л, щелочная фосфатаза – 130 Ед/л, общий билирубин – 42,7 мкмоль/л, протромбин 26%, калий – 5,32 ммоль/л, натрий – 132 ммоль/л; холестерин – 4,46 ммоль/л, глюкоза 5,34 ммоль/л, общий белок 64 г/л, фибриноген 2,2 г/л. При трансторакальной эхокардиографии (19.01.2016 г.) индекс объема левого предсердия (ЛП) увеличен (56 мл/м<sup>2</sup>), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в норме (по 10 мм каждая), конечный диастолический размер ЛЖ умеренно увеличен (60 мм), размеры правых камер сердца также умеренно дилатированы,

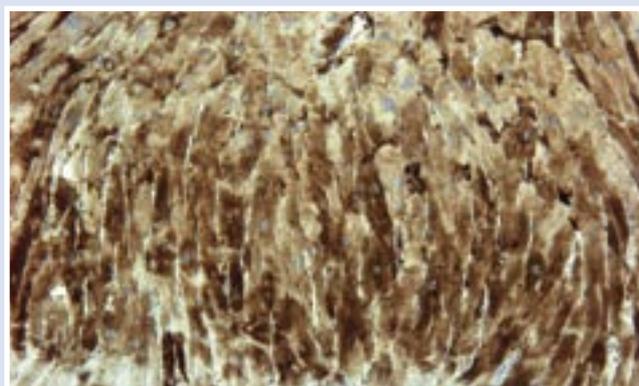
индекс массы миокарда ЛЖ увеличен (150 г/м<sup>2</sup>), фракция выброса левого желудочка (по Simpson) снижена значительно (20%), давление в легочной артерии увеличено (68 мм рт. ст.); диффузная гипокинезия миокарда обоих желудочков; регургитация на митральном клапане II степени (50% объема левого предсердия) эксцентрической струей; регургитация на трикуспидальном клапане II степени; перикард уплотнен, выпота нет. При УЗИ органов живота значимой патологии не выявлено, признаков свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено.

С целью уточнения генеза кардиальной дисфункции и определения дальнейшей медико-организационной тактики пациенту была выполнена коронароангиография (КАГ), эндокардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка (27.01.2016 г.) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

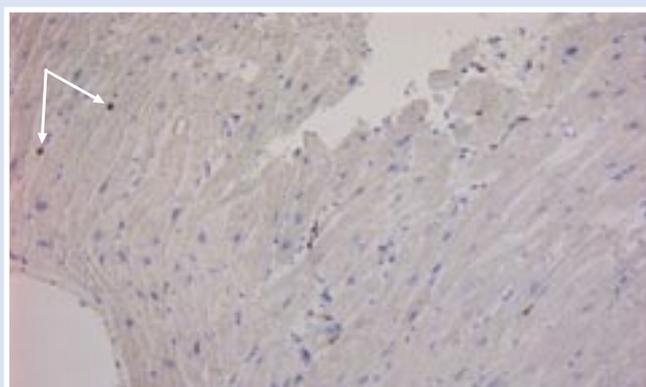
По данным КАГ, признаков атеросклероза венечных артерий не было выявлено. ЭМБ позволила констатировать следующее: биоптаты миокарда представлены мелкоочаговым кардиосклерозом с остаточной площадью кардиомиоцитов более 70% площади препаратов; некроза мышечных волокон, воспалительной инфильтрации, эндотелиоза сосудов, отложений амилоида нет (Рис. 3). При иммуногистохимическом окрашивании установлены: экспрессия VP-1 антигена энтеровирусов в саркоплазме кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах сосудов; 2-7 CD3+ Т-лимфоцитов на 1 мм<sup>2</sup>; 2-7 CD45+ клеток на 1 мм<sup>2</sup>; HLA-DR++. Экспрессия аденовируса, цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса Эпштейн-Бар не обнаружена (Рис. 4–6). Полученные морфологические данные, по-видимому, могут свидетельствовать в пользу перенесенного энтеровирусного миокардита



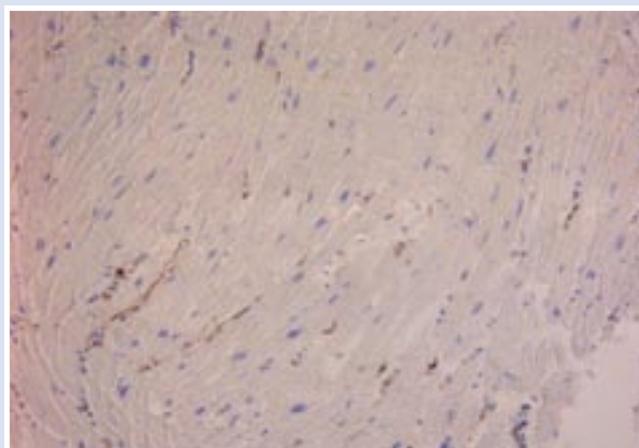
**Рис. 3.** Эндомиокардиальная биопсия правого желудочка. Мелкоочаговый перимускулярный кардиосклероз с остаточной площадью кардиомиоцитов более 70% площади препарата (фуксинофильная фиброзная ткань). Окраска ван Гизон. Увеличение  $\times 100$



**Рис. 4.** Экспрессия VP-1 антигенов энтеровирусов в саркоплазме кардиомиоцитов и гладкомышечных клетках сосуда (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция к VP-1 энтеровируса. Увеличение  $\times 400$



**Рис. 5.** Единичные Т лимфоциты в биоптате миокарда. Иммуногистохимическая реакция с CD3. Увеличение  $\times 200$



**Рис. 6.** HLA-DR++ на эндотелии некоторых сосудов и свободных клетках стромы (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция с CD3. Увеличение  $\times 200$

с исходом в кардиосклероз. Энцефалит продолжает оставаться в перечне наиболее актуальных этиологических факторов миокардита в современной популяции.

Таким образом, с учетом клинико-анамнестических данных, результатов лабораторно-инструментальных исследований был сформулирован окончательный диагноз: миокардитический кардиосклероз с исходом в дилатационную кардиомиопатию; вторичная относительная митральная и трикуспидальная недостаточность II степени, вторичная лёгочная гипертензия III степени; пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий; радиочастотная абляция аритмогенных зон левого и правого предсердий (2012, 2014 г.); частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия; хроническая сердечная недостаточность II Б стадии, 4→2 функционального класса; интерстициальный отёк лёгких от 18.01.2016 г., купирован 19.01.2016 г.; Вторичная нефропатия вследствие хронической сердечной недостаточности; хроническая болезнь почек С3аА1 стадии; токсический (лекарственный) гепатит.

Лечение осуществлялось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Через назальный катетер проводилась инсуффляция увлажнённого кислорода потоком 2–5 л/мин., был обеспечен непрерывный контроль гемодинамики, центрального венозного давления (ЦВД), диуреза. Коррекция недостаточности общего кровообращения была представлена инфузией калий-магниевого поляризующей смеси; однократным болюсным введением фуросемида в дозе 60 мг с переходом на непрерывную инфузию со скоростью 3 мл/час в течение 5 часов (общая доза фуросемида за первые сутки лечения 210 мг). Наряду с парентеральной терапией был продолжен приём базисных препаратов в низких дозах с последующей титрацией до оптимальных – ингибитора АПФ, бета-блокатора, антагониста минералокортикоидных рецепторов, ивабрадина, антагониста витамина К.

В начальной фазе лечения был применен инодилатор левосимендан. Препарат непрерывно вводился в центральную вену с помощью инфузомата в течение 24 часов со скоростью 0,1 мг/кг/мин. От болюсного введения было решено воздержаться во избежание развития гипотензии и усугубления имеющейся синусовой тахикардии у пациента. Повторная инфузия левосимендана по

аналогичной схеме была выполнена на седьмые сутки нахождения пациента в клинике в условиях достигнутого регресса клинических проявлений ХСН высокофункционального класса. Осложнений (в частности, артериальной гипотензии, усиления тахикардии) в ответ на первое и повторное назначение левосимендана не отмечалось. В течение инфузии артериальное давление находилось в пределах 100–110 / 60–70 мм рт. ст., ЧСС соответствовала 80–90 в 1 мин., сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом составляла 95–97%. На фоне комплексной терапии состояние больного значительно улучшилось: уменьшились проявления сердечно-легочной недостаточности, масса тела снизилась на 10 кг, была достигнута стойкая синусовая нормосистолия. При повторной трансторакальной эхокардиографии (после повторной инфузии левосимендана) фракция выброса левого желудочка (по Simpson) практически не изменилось (20%), давление в легочной артерии снизилось до 42 мм рт. ст., центральное венозное давление снизилось до 9 см вод. ст. Функциональный класс сердечной недостаточности уменьшился до второго, что было подтверждено тестом с шестиминутной ходьбой.

В последующем при кратковременных госпитализациях инфузии левосимендана нами осуществлялись повторно троекратно с интервалом в 2 месяца на фоне симптомов ХСН, соответствовавших третьему функциональному классу. Это ускорило регресс «застойных» проявлений и переход в поддерживающую фазу лечения. В межгоспитализационном периоде было обращено также внимание на отчётливую тенденцию к уменьшению уровня NT-proBNP, сывороточных трансаминаз и креатинина. Наряду с продолжением приёма актуальной при ХСН патогенетической терапии, пациенту была рекомендована имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Следует отметить, что переносимость левосимендана у нашего пациента оказалась хорошей. Каких-либо нежелательных явлений, включая различные злокачественные аритмии, зарегистрировано не было. Чётких рекомендаций относительно регулярного (повторного) применения левосимендана пока не разработано, поэтому данный вопрос находится в компетенции лечащего врача. Наш небольшой опыт подтверждает имеющиеся сведения о достаточной безопасности повторного назначения левосимендана в период декомпенсации ХСН. Однако необходим

пул более крупных исследований с соответствующим дизайном для уточнения валидности схем регулярного введения этого препарата пациентам с ХСН. На текущем этапе представляется очевидным, что левосимендан весьма уместен в терапии декомпенсированной ХСН с низким сердечным выбросом и рефрактерностью к диуретикам, позволяя преодолеть самый тяжелый и опасный период в течении этого заболевания.

Несмотря на относительно высокую стоимость, фармакоэкономические исследования левосимендана свидетельствуют о наличии у него благоприятного соотношения «затраты-эффективность». Отечественные эксперты указывают на то, что более широкое внедрение левосимендана в практику интенсивной терапии декомпенсированной ХСН может позволить дополнительно обеспечить 905 дней жизни, а также спасти 11 человек из 100 от смерти. В настоящее время левосимендан включён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Учитывая молодой возраст пациента с низким миокардиальным резервом и высоким функциональным классом ХСН, а также наличие определённых ограничений для безопасного наращивания объёма комплексной медикаментозной терапии, были установлены абсолютные показания для трансплантации сердца, от которой пациент воздержался. Данное обстоятельство возможно служит дополнительным доводом в пользу более широкого применения мягких инодилаторов на регулярной основе в реальной практике ведения больных, находящихся в предфинальной фазе сердечно-сосудистого континуума.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**