

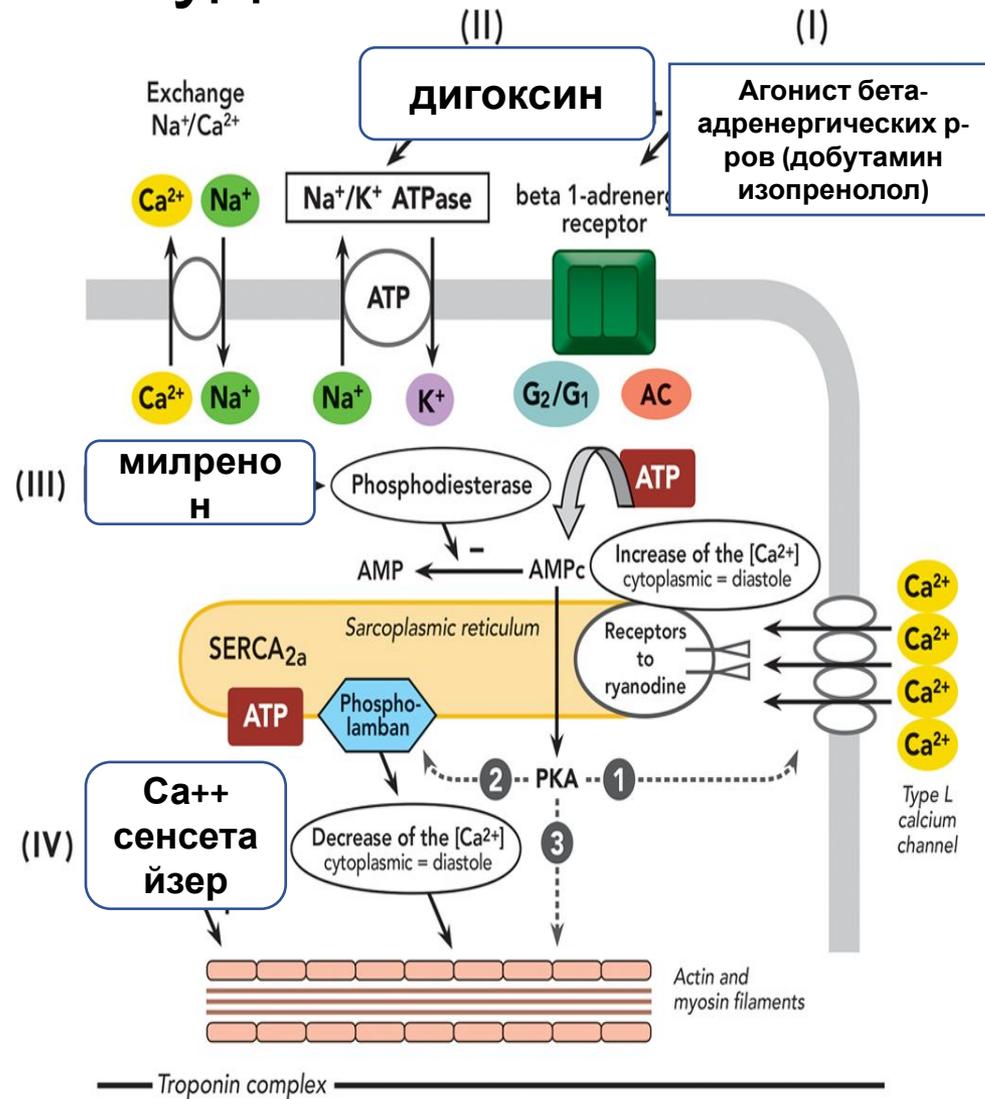


Применение левосимендана в
интенсивной терапии в практике
кардиологической и
кардиохирургической реанимации
– голос **Против!**

к.м.н. Шилова А.С., д.м.н. Гиляров М.Ю.
Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В ожидании чуда..

Инотропное действие, синхронизация систолы желудочков и предсердий, улучшение тканевой перфузии, анти-гиберирующий эффект, противовоспалительный эффект...



Ca⁺⁺ сенсетайзер с инотропным действием – повышает чувствительность тропонина С к кальцию в кардиомиоцитах

Не повышает потребность миокарда в кислороде

Приводит к дилатации коронарного и системного кровотока

Заявленные показания

- Острая декомпенсация ХСН при неэффективности

Antiviral Res. 2017 Oct;146:76-85. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.08.013. Epub 2017 Aug 24.

CT **Screening of an FDA-approved compound library identifies levosimendan as a novel anti-HIV-1 agent that inhibits viral transcription.**

- П | *Hayashi T¹, Jean M¹, Huang H¹, Simpson S¹, Santoso NG¹, Zhu J².*

ПС ⊖ **Author information**

1 Department of Microbiology and Immunology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, 14642, USA.

КЄ 2 Department of Microbiology and Immunology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, 14642, USA; Department of Biochemistry and Biophysics, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, 14642, USA. Electronic address: Jian_Zhu@urmc.rochester.edu.

ВМ

пациентов с синдромом
малого выброса

- Острая ПЖ недостаточность
- Кардиогенный шок

**Кардиопротекто
р**

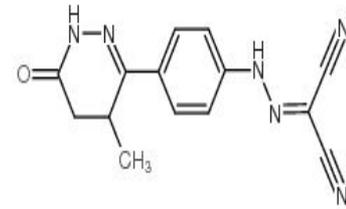
↓ гибель клеток
сердца

Открывает
K⁺АТФ каналы в

мускулатуре

Rognoni A, et al., *Curr Pharm Des* 2013;19:3974-8
Toller W, et al., *Int J Cardiol* 2015;84:323-6

Левосимендан – идеальный инотроп



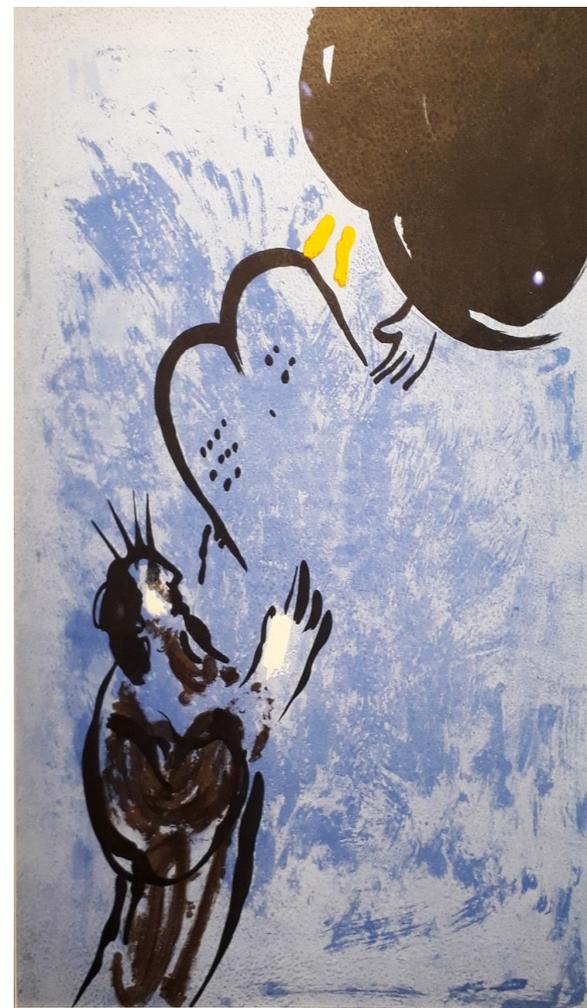
- ✓ Разрешен к применению более чем в 60 странах
- ✓ Более 3500 пациентов в исследованиях
- ✓ Более 35 РКИ в сердечно-сосудистой хирургии
- ✓ Период полувыведения: левосимендан 1 час, метаболиты 70-80 ч
- ✓ Экскреция: почечный клиренс 54%, печеночный клиренс 46%

The [Orion Corporation](#) originally developed levosimendan and applied for a [new drug application](#) in 1998 in the U.S. However the [Food and Drug Administration](#) (FDA) requested further trials be conducted and Orion withdrew the application in November 1999. Initially, Orion obtained the approval to market the drug in Sweden in 2000.^[5]

Since then 60 countries worldwide have approved the drug **препарат по-прежнему не зарегистрирован в США**, where it is currently in Phase III development by Tenax Therapeutics for reduction in morbidity and mortality of cardiac surgery patients at risk of low cardiac

Цена вопроса...

Препарат	Цена (1 флакон)	На 24 ч (средняя доза)
Левосименда н	28 485 р	28 485 р
Добутамин	412 р	1236 р



М. Шагал «Моисей получает 10 заповедей»

(I) Острая декомпенсация ХСН при неэффективности стандартной терапии

- SURVIVE
- REVIVE I
- REVIVE II
- RUSLAN
- LIDO

The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE)

- Двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование левосимендана и добутамина
- 75 центров в 9 странах 2003-2004гг
- n= 1327 пациентов с ОДХСН
- Добутамин n = 663
- Левосимендан n = 664

SURVIVE...

Критерии включения:

возраст старше 18 лет, ФВ $\leq 30\%$ в течение 12 месяцев, показания для инотропной поддержки (отсутствие эффекта от стандартной терапии)

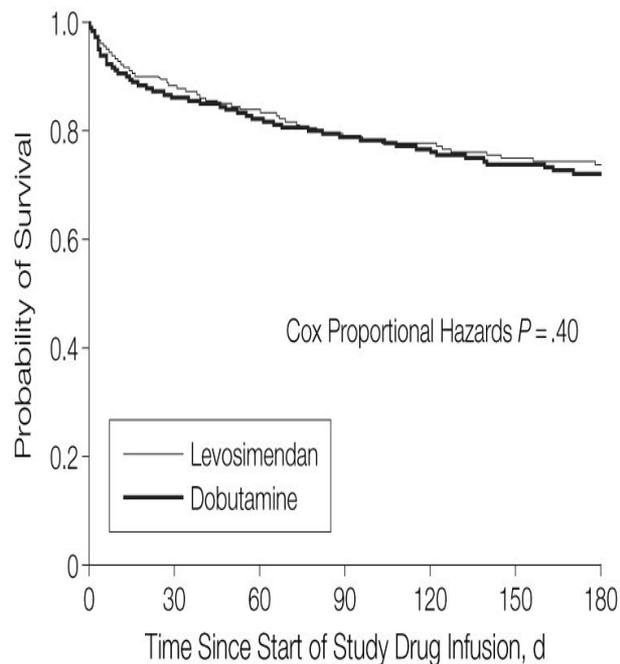
В сочетании с хотя бы 1 из:

- 1) Одышка в покое или необходимость ИВЛ в связи с ОСН
- 2) Олигурия без признаков гиповолемии
- 3) ДЗЛК ≥ 18 мм рт ст и/или СИ $\leq 2,2$ л/мин/м²

Критерии исключения:

1. тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ;
2. САД ≤ 85 мм рт ст, ЧСС ≥ 130 в мин;
3. в/в введение инотропных препаратов до госпитализации (кроме дигоксина);
4. креатинин более 450 мкмоль/л или диализ;
5. пируэтная тахикардия в анамнезе;

I will SURVIVE...?

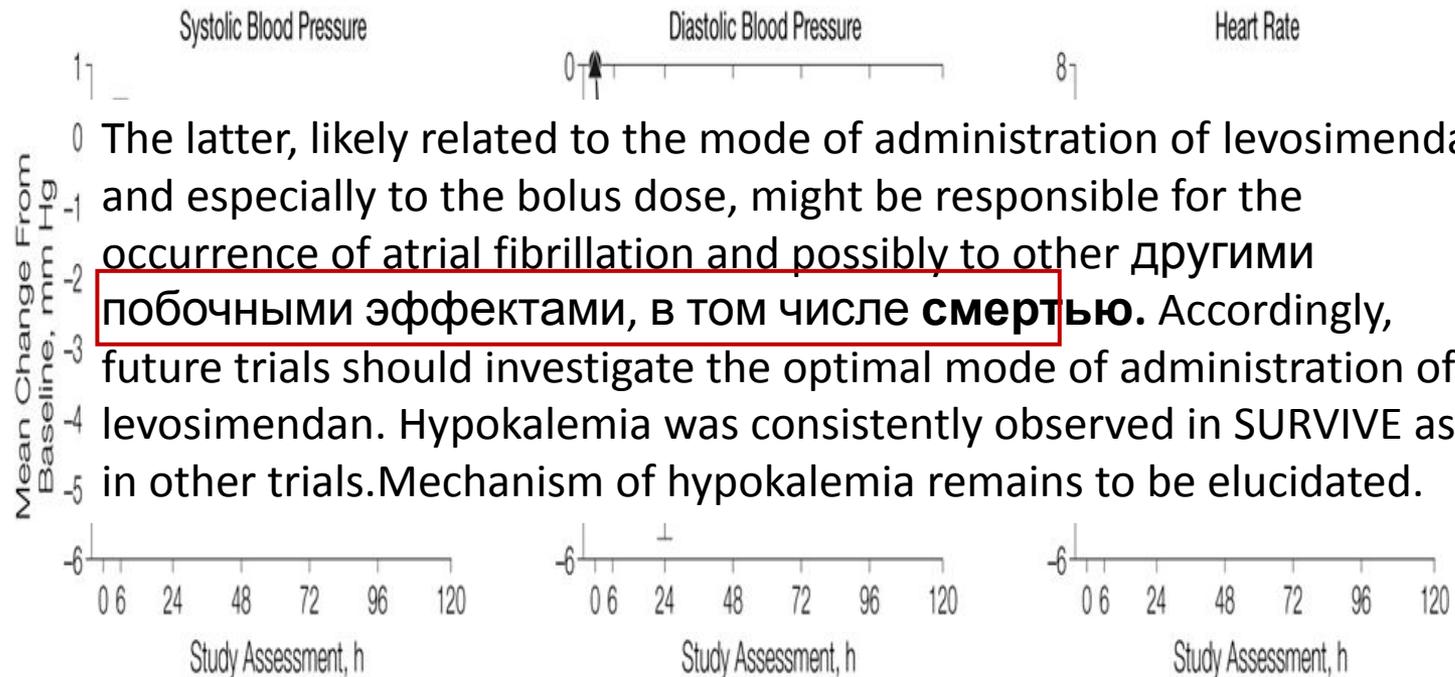


	No. (%) of Patients†		HR (95% CI)	P Value
	Levosimendan (n = 664)	Dobutamine (n = 663)		
Primary end point				
All-cause mortality at 180 d	173 (26)	185 (28)	0.91 (0.74-1.13)	.40‡
Secondary end point				
All-cause mortality at 31 d	79 (12)	91 (14)	0.85 (0.63-1.15)	.29‡
Mean change in BNP at 24 h from baseline, pg/mL	(n = 628) -631	(n = 611) -397		<.001§
Mean No. of days alive and out of the hospital during 180 d	120.2	116.6		.30
Dyspnea assessed at 24 h; \geq mild improvement¶	544 (82)	550 (83)		.96
Global assessment at 24 h; \geq mild improvement¶	531 (80)	537 (81)		>.99
Cardiovascular mortality during 180 d	157 (24)	171 (26)	0.90 (0.72-1.12)	.33‡

Первичная конечная точка: смертность от всех причин через 180 дней

Вторичная конечная точка: смертность через 31 день, изменения BNP через 24 ч, сердечно-сосудистая смертность через 180 дней, субъективное уменьшение одышки через 24 ч

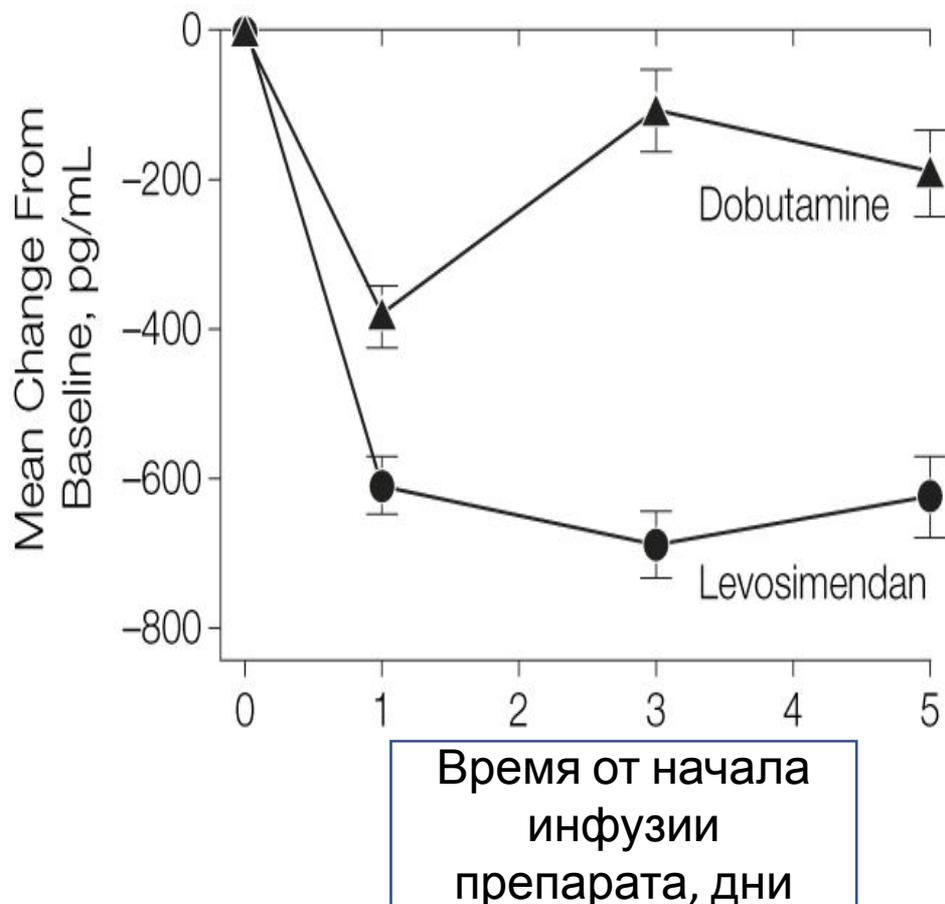
Влияние на гемодинамику



The latter, likely related to the mode of administration of levosimendan and especially to the bolus dose, might be responsible for the occurrence of atrial fibrillation and possibly to other **другими побочными эффектами, в том числе смертью**. Accordingly, future trials should investigate the optimal mode of administration of levosimendan. Hypokalemia was consistently observed in SURVIVE as in other trials. Mechanism of hypokalemia remains to be elucidated.

Есть хорошая новость! BNP – снижается!

Среднее изменение уровня BNP по сравнению с исходным через 1, 3, 5 дней после инфузии



REVIVE = Randomized EValuation of Intravenous LeVosimendan Efficacy I и II

- 103 центра
- 700 пациентов
- Левосимендан (n 350) vs плацебо (n 350)

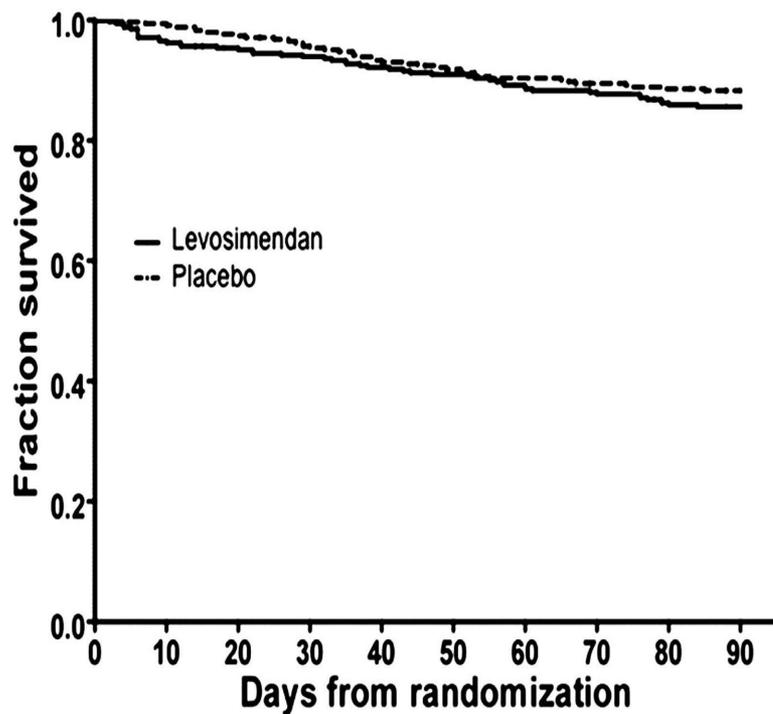
Критерии включения:

ОДХСН при неэффективности стандартной терапии, ФВ \leq 35% в течение 12 месяцев

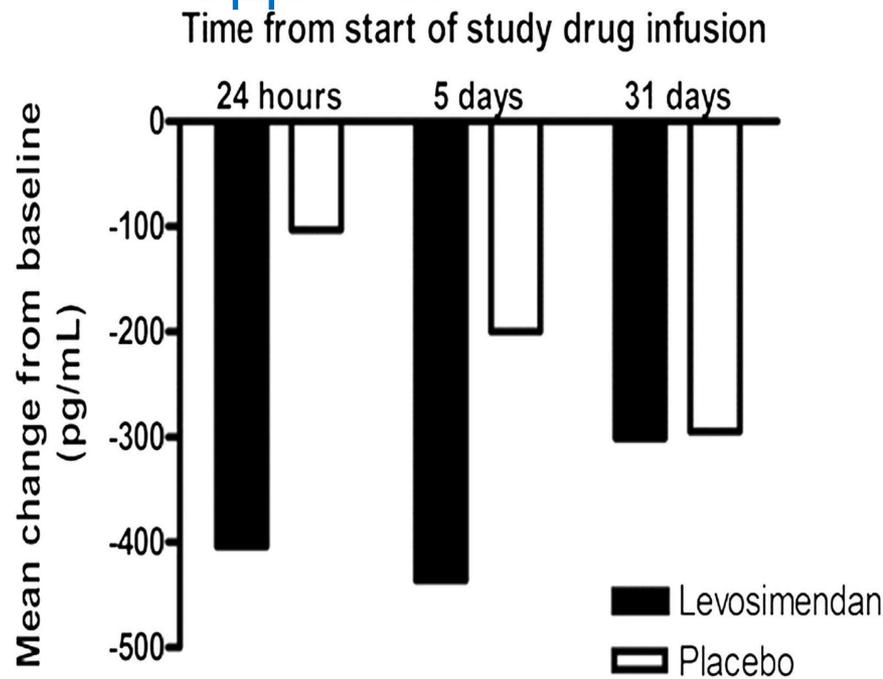
Критерии исключения:

интубация, САД \leq 90 мм рт ст, ЧСС \geq 120 в мин, стенокардия или ЭИТ в течение 6/4 часов, тяжелая почечная, печеночная недостаточность, ХОБЛ, анемия, обструкция ВТЛЖ, гиперкалиемия

Смертность в течение 90 дней



Зато ВПР
снижается...
правда.. Не
надолго..



I won't ... REVIVE II

Значимые побочные эффекты в группе левосимендана и плацебо

Побочный эффект	Левосимендан n +SOC (n=293)	PLACEBO +SOC (n=294)	p
Значимая рефрактерная гипотензия	50,2	36,4	0,001
Желудочковые тахикардии	24,6	17,3	0,031
Сердечная недостаточность	22,9	27,2	0,225
Фибрилляция предсердий	8,5	2,0	0,001
Внезапная смерть	0,3	0	НД
Тахикардия типа пируэт	0	0,3	НД

Применение в кардиохирургии

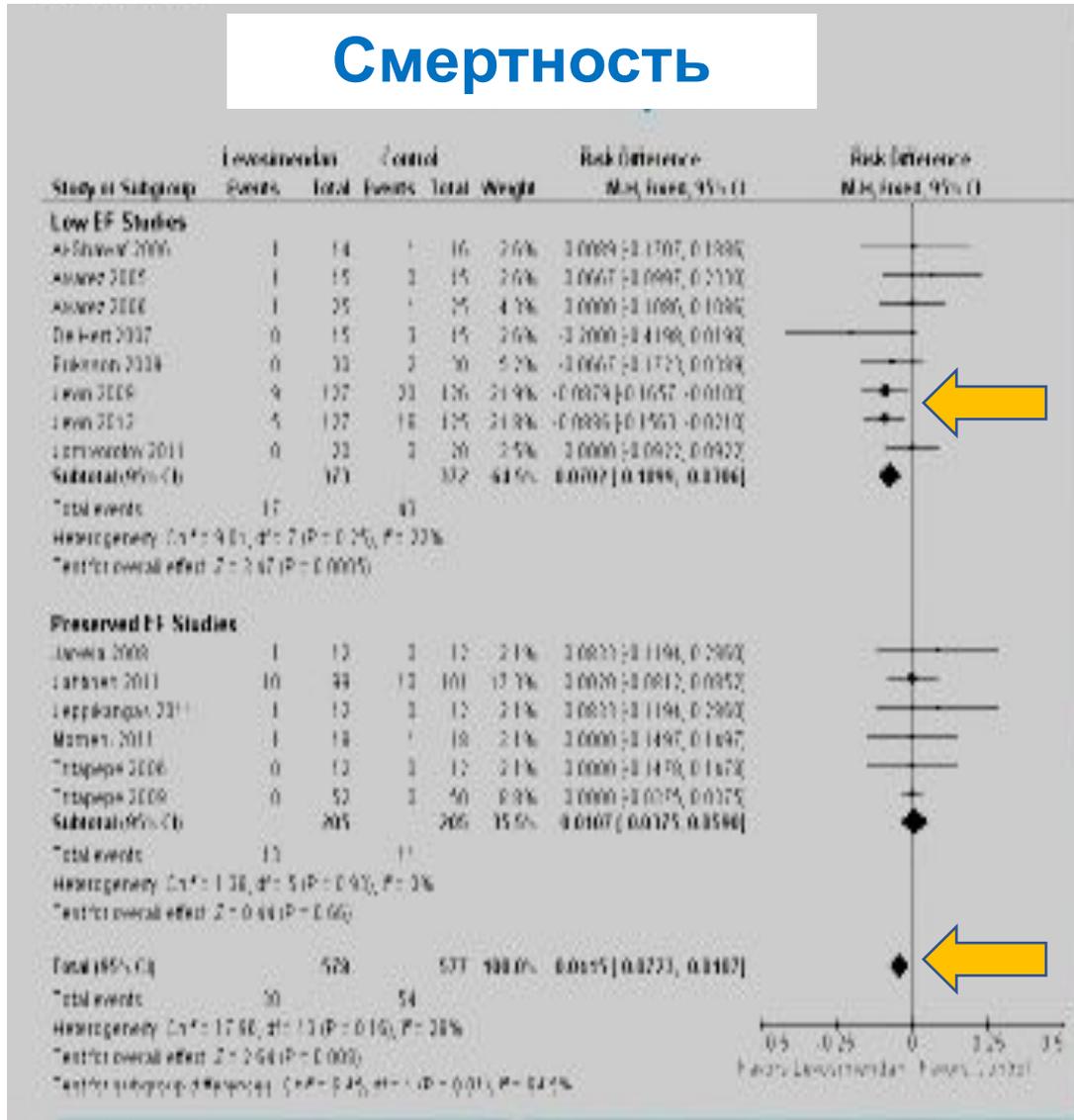


Гойя. Везалий и его ученики увидели слабо работающее сердце на вскрытии.

Синдром малого выброса
Периоперационное снижение сократимости миокарда

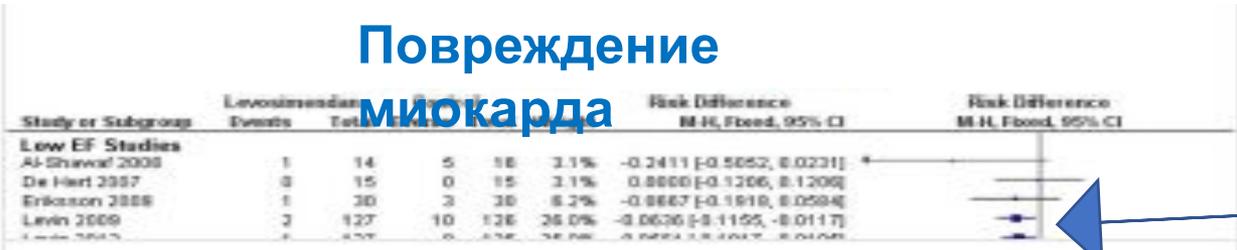
Метаанализ исследований в кардиохирургии

Смертность



Метаанализ исследований в кардиохирургии

Повреждение миокарда



Диализ



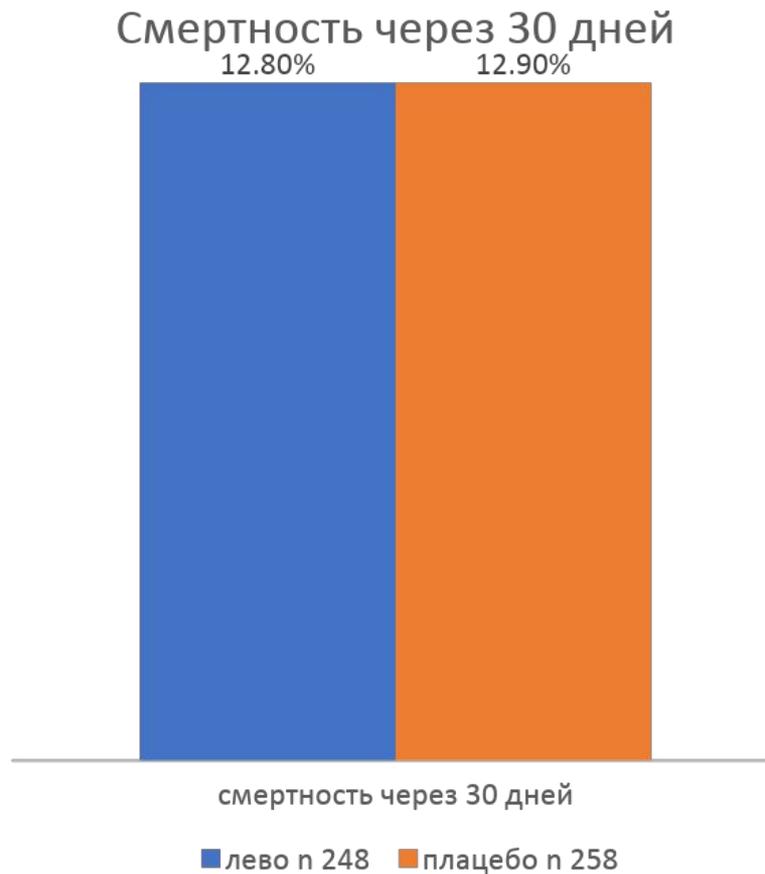
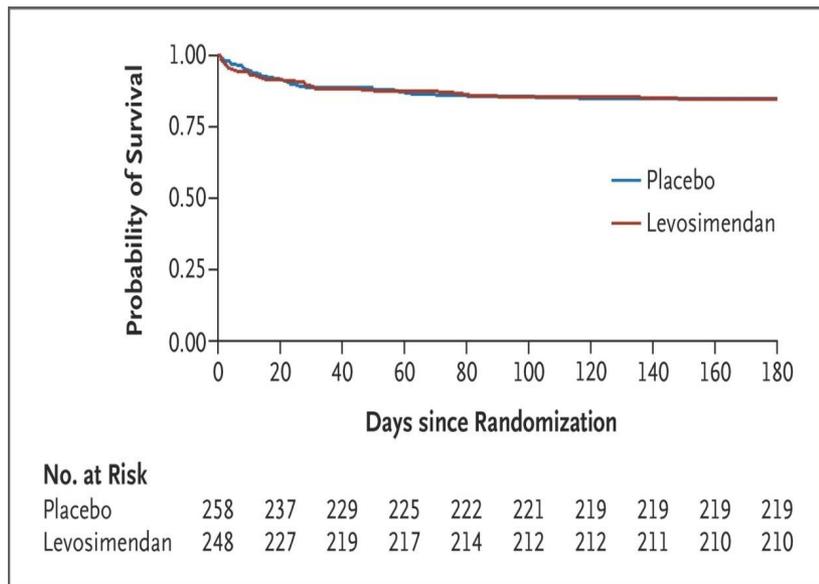
Правда помогает?

- 506 пациентов
- Левосимендан vs плацебо
- Инфузия 48 часов после КХ вмешательства
- Критерии включения: ФВ менее 25%
- Первичная конечная точка: смертность через 30 дней

LEVO-CTS

- 882 пациента
- Левосимендан vs плацебо
- Профилактическая инфузия левосимендана за 24 часа до вмешательства
- Сложные комбинированные конечные точки

Levosimendan to Reduce Mortality in High Risk Cardiac Surgery Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial (CHEETAH)





Levosimendan In Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass

PRIMARY RESULTS OF THE LEVO-CTS TRIAL

Первичные конечные точки:

- Смерть (≤ 30 д), диализ (≤ 30 д), ИМ (≤ 5 д) или механическая поддержка (≤ 5 д)
- Смерть (≤ 30 д) или механическая поддержка (≤ 5 д)

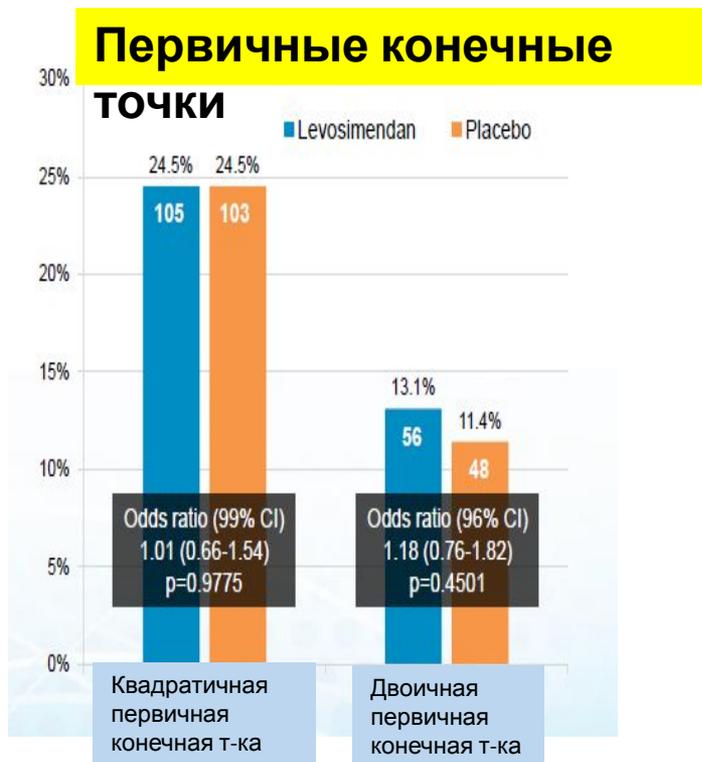
Вторичные конечные точки:

- синдром малого выброса
- дополнительная потребность в применении инотропов через 24 ч
- продолжительность лечения в ОРИТ

Оценка безопасности

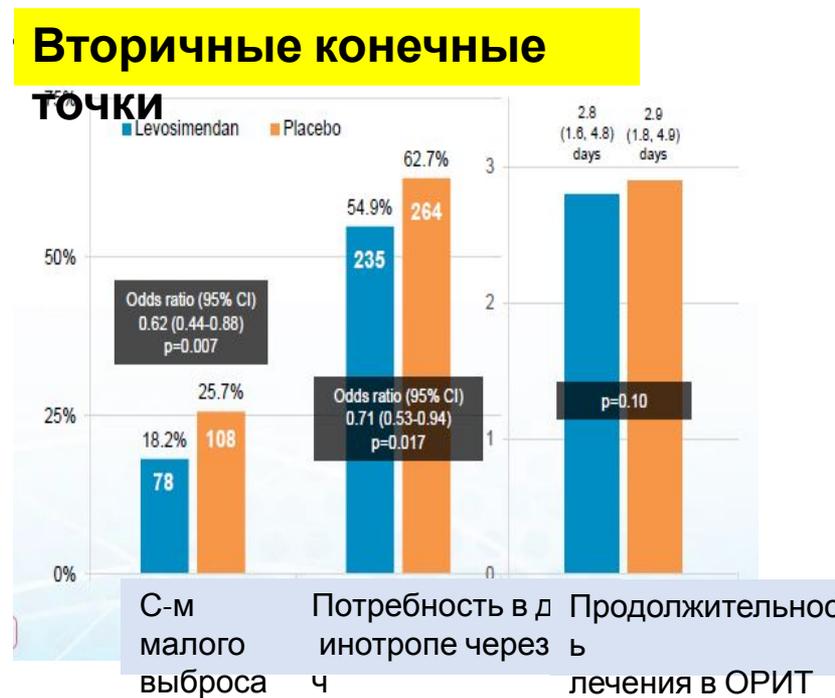
- гипотензия
- фибрилляция предсердий
- выживаемость через 90 дней

Конечные точки LEVO-LCT

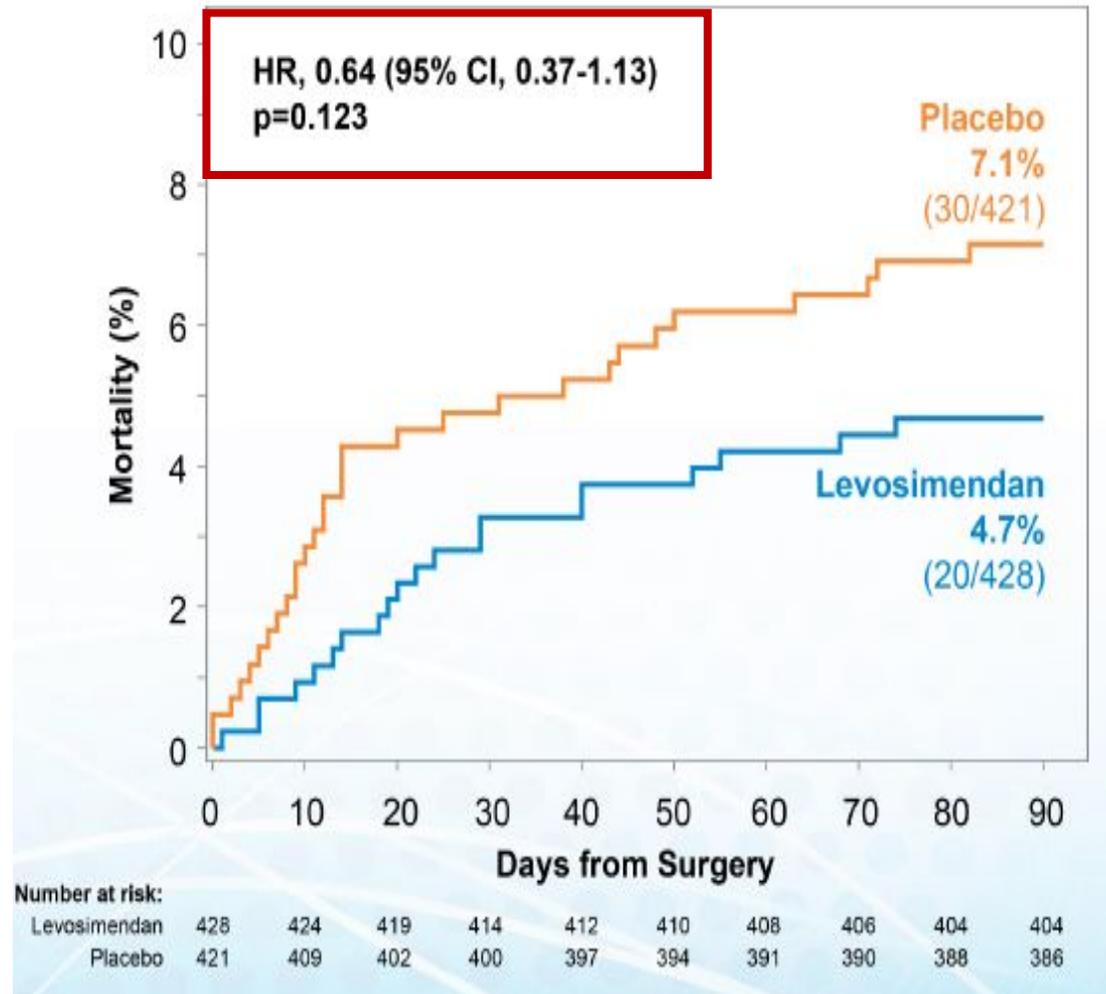


*Смерть (≤ 30 д), диализ (≤ 30 д), ИМ (≤ 5 д) или механическая поддержка (≤ 5 д)

**Смерть (≤ 30 д) или механическая поддержка (≤ 5 д)



Смертность LEVO-LCT через 90 дней..



(III) Применение левосимендана при правожелудочковой недостаточности

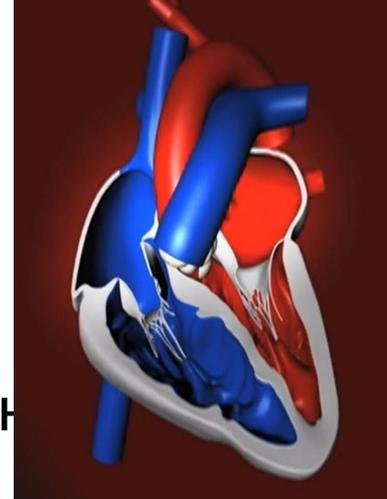
Что говорят рекомендации?

Основной задачей терапии является поддержание преднагрузки с одновременным снижением легочного сопротивления, что соответствует постнагрузке ПЖ

Вопрос о добавлении инотропного препарата может возникнуть только при бивентрикулярной недостаточности после стабилизации гемодинамики

Рекомендации:

- Инфузионная терапия (с оценкой TAPSE)
- Норадреналин, дофамин
- Инотропный препарат: **только ингаляционные вазодилататоры**



Метаанализ. Безопасность и эффективность применения левосимендана при ПЖ СН

Исходы пациентов в нерандомизированных исследованиях

Outcome	N	MD	95% CI	P value	I ² (%)	P _{heterogeneity}
TAPSE	77	0.2	(0.08,0.32)	0.001	0	0.46
sPAP	77	-7.72	(-11.62, 3.82)	0.0001	0	0.88
EF	77	5.29	(3.58,7.01)	<0.00001	0	0.84
PVR	49	-42.39	(-78.13, 66.5)	0.02	0	0.7
mPAP	43	-1.93	(-4.59, 0.73)	0.15	0	0.97

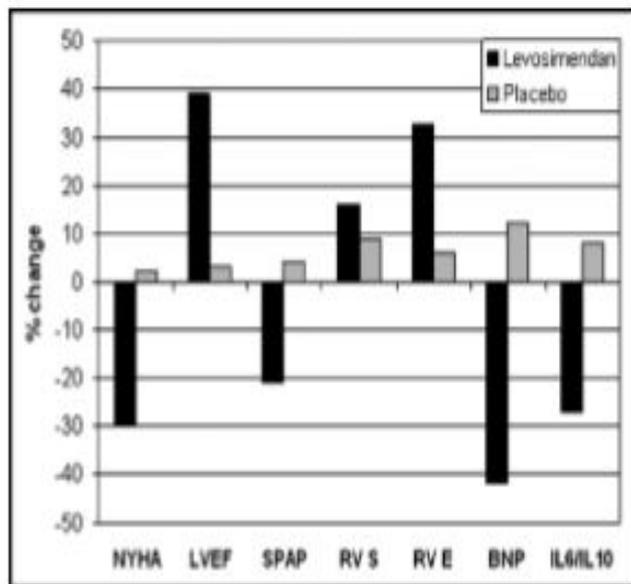
Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: A meta-analysis
JiayongQiu et. al

Метаанализ по данным исследований, посвященных безопасности и эффективности левосимендана при ПЖ СН: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, and ClinicalTrials.gov . Валидны: 10 исследований (6 РКИ, 4 неРКИ) Всего 359 пациентов
Выводы: через 24 часа инфузии повышение систолического в движения ТК, ФВ ПЖ, снижение СДЛА и легочного сосудистого сопростивления

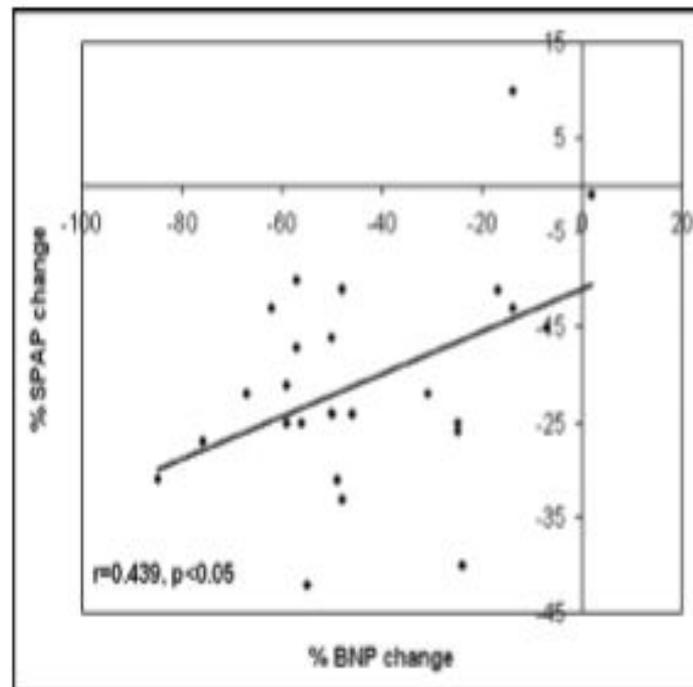
Достоверных различий в среднем ДЛА не выявлено

Effects of *Levosimendan* on Right Ventricular Function in Patients With Advanced Heart Failure

John T. Parissis, MD*, Ioannis Paraskevaïdis, MD, Vasiliki Bistola, MD, Dimitrios Farmakis, MD, Fotios Panou, MD, Kallirrhoe Kourea, MD, Maria Nikolaou, MD, Gerasimos Filippatos, MD, and Dimitrios Kremastinos, MD



Изменение (%) ЭхоКГ и нейрогуморальных и воспалительных маркеров на фоне лечения левосименданом в сравнении с плацебо



Корреляция (%) между изменениями в СДЛА и уровне ВNP на фоне лечения левосименданом в сравнении с плацебо

**Применение левосимендана
в кардиогенном шоке.
Что говорят рекомендации?**

	Мокрый	Сухой
Холодный	Классический КШ (↓СИ, ↑ОПСС, ↑ДЗЛК)	Эводемический КШ (↓СИ, ↑ОПСС, N ДЗЛК)
Теплый	Вазодилаторный КШ или смешанный шок (↓СИ, ↓ОПСС, ↑ДЗЛК)	Вазодилаторный (некардиогенный) шок (↑СИ, ↓ОПСС, ↓ ДЗЛК)

**Норадреналин
или дофамин,
Инотропный
препарат
(добутамин)**

**Норадреналин,
дофамин
Возможно добавление
инотропного препарата
(добутамин,
левосимендан?) и
инфузии жидкости**

Норадреналин

**Норадреналин
или дофамин**

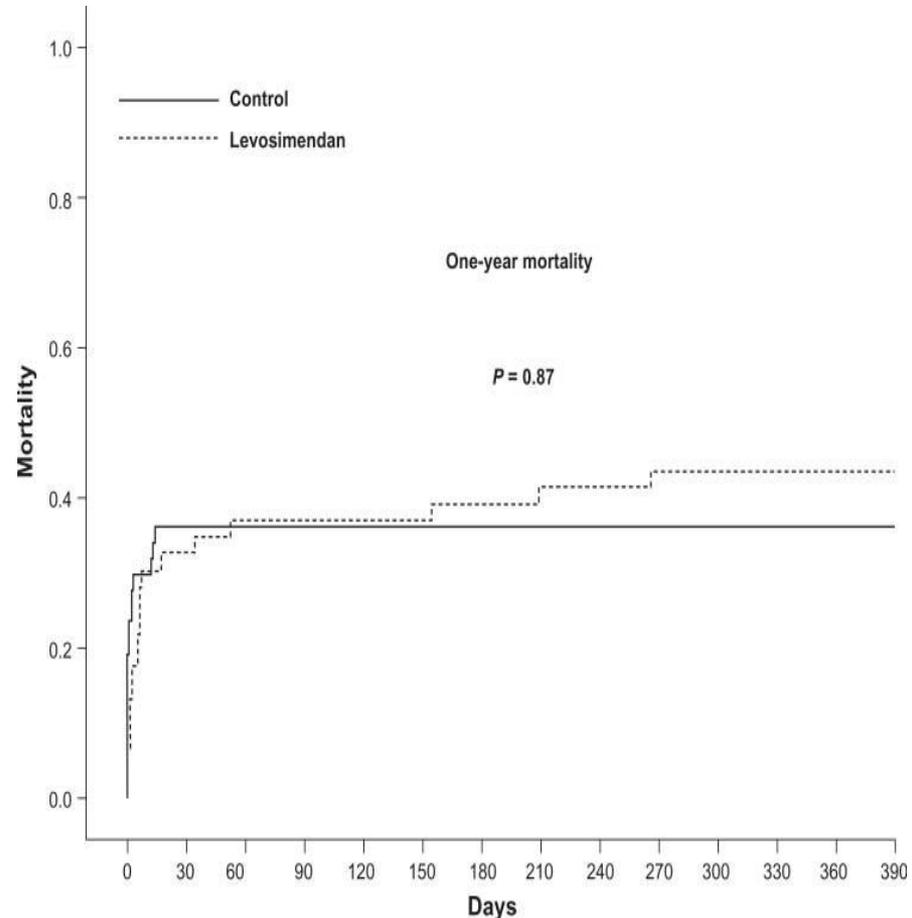
Левосимендан не снижает и не увеличивает смертность при кардиогенном шоке, ассоциированном с ОКС сп ST

Выживаемость через 12 месяцев после КШ

Метаанализ 2х регистров:

SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register) и **RIKS-HIA** (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions)

- **94** пациента с КШ на фоне ОКСспST



Letter to the Editor

Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty

 Sima Samimi-Fard^a, Martín J. García-González^{a,*},
Alberto Domínguez-Rodríguez^a, Pedro Abreu-González^b
^a Coronary Care Unit, Department of Cardiology, Hospital Universitario de Canarias, Ctra. La Cuesta - Taco, Ofra s/n. S. Cristóbal de La Laguna, E-38320 Sta. Cruz de Tenerife, Spain

^b Department of Physiology, School of Medicine, University of La Laguna, Tenerife, Canary Islands, Spain

Received 9 February 2007; accepted 25 April 2007

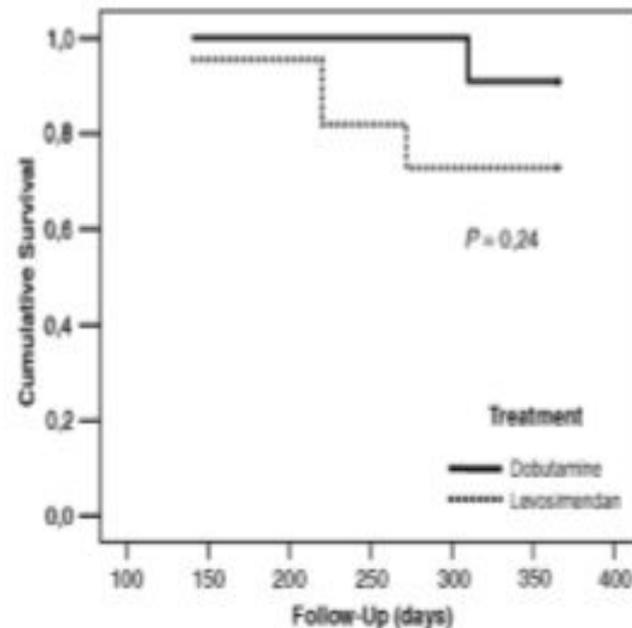
Available online 23 July 2007

22 пациента с КШ в возрасте
от 52-77 лет

Первичная конечная точка:
смертность через 12 месяцев

	Levosimendan (n=11)	Dobutamine (n=11)	P value
Age, years	65±12	63±11	0.68
Male (%)	86	75	0.20
Smokers (%)	50	45	0.12
Hypertension (%)	31	35	0.29
Diabetes mellitus (%)	23	30	0.52
Anterior location of infarct (%)	85	84	0.06
Artery responsible for the infarct			
Anterior descending (%)	85	64	0.06
Circumflex (%)	0	7.2	0.18
Right coronary (%)	15	28.8	0.07
Multi-vessel disease (%)	49	40	0.48
CI (L/min m ²)	1.7±0.4	1.8±0.3	0.51
PCWP (mm Hg)	25±4	28±6	0.18
MAP (mm Hg)	75±8	77±9	0.58

Сравнение отдаленных исходов у пациентов с КШ, ассоциированным с ОКСспСТ при лечении левосименданом и добутамином



Killip class	II, признаки застоя		III, отек легких	IV, гипотензия или КШ
ОСН/КШ, в зависимости от САД	САД > 110 мм рт ст	85 < САД < 110 мм рт ст, нарастание признаков ОСН	85 < SBP < 110 мм рт ст, отек легких	SBP < 85 мм рт ст, признаки гипоперфузии
Петлевые диуретики (фуросемид в/в)	+	+	+	+
β-блокатор	Продолжать	Отменить/снизить дозу	Отменить	Отменить
Вазодилататор (нитроглицерин)	+	+ исходно	+ исходно	–
Добутамин в/в	–	+ исходно	+ в случае отсутствия ответа на стандартную терапию	+ препарат выбора добутамин
Норадреналин в/в	–	– не исходно	– не исходно	+ (aiming for SBP > 90 mm Hg, with inotrope or inodilator)
Роль левосимендана в лечении ОКС ассоциированной ОСН:	–/+ (применение БАБ, темп диуреза низкий, несмотря на диуретики)	–/+ (применение БАБ, темп диуреза низкий, несмотря на диуретики)	+ (при САД > 90 мм рт ст и	+ (в комбинации с норадреналином)

Выбор инотропного агента в зависимости от клинической ситуации

Клиническое состояние	Агент класс доказательности?
Повышенное СДЛА	Левосимендан? Милренон
Необходимость БАБ	Левосимендан Милренон
Гипотензия	Дофамин Норадреналин
Почечная недостаточность	Дофамин Левосимендан добутамин
КШ при ИМ	Добутамин, норадреналин

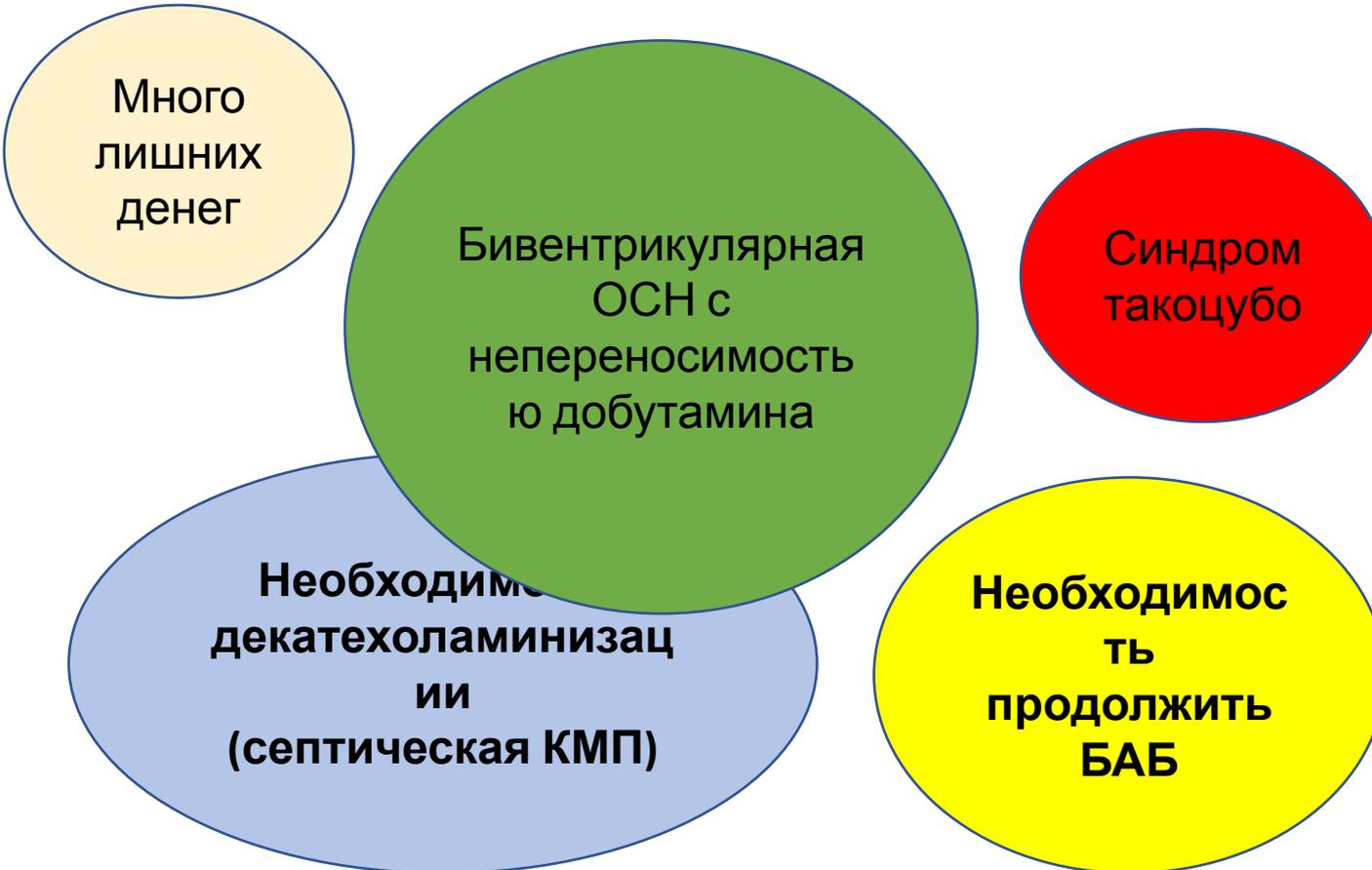
Практические рекомендации по безопасному применению левосимендана при ОДХСН

- Оценка гиповолемии и ее коррекция
- Обязательное использование инвазивного или неинвазивного мониторинга гемодинамики в спорных вопросах
- Отмена иАПФ
- Возможно продолжить БАБ
- Коррекция калия и магния
- Избегать болюсов
- Доза 0,1 мкг/кг/мин, титруя в зависимости от ответа. При необходимости использовать в комбинации с вазопрессором (норадреналин, дофамин)



Позитивизация Левосимендан: поле для мышления.

применения





Применение левосимендана в
интенсивной терапии в практике
кардиологической и
кардиохирургической реанимации

—
голос Против!

к.м.н. Шилова А.С., д.м.н. Гиляров М.Ю.
Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова
РНИМУ им. Н.И. Пирогова