

9. Yin H., Lo J.H., Kim J.Y., Marsh E.E., Kim J.J., Ghosh A.K., Bulun S., Chakravarti D. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Mol Endocrinol* 2013; 27 (5): 726-740.

10. Ivanov Ye.V. Prophylaxis and medical treatment of vein thromboses in obstetrics and gynaecological practice. *Nauchnyy vestnik Tyumenskoi meditsinskoi akademii* 2001; 1: 130-134.

11. Vinokurova Ye.A. Influencing of surgery in hemocoagulation in patients suffering from cancer and uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 1: 8-12.

Надійшла 8.09.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. С. П. Посохова

УДК 616.12-008.16

І. М. Кузьмич, О. В. Станішевський,  
М. Г. Мельник, Г. І. Ковтун, Н. Б. Іванюк

## ВПЛИВ ЛЕВОСИМЕНДАНУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО СЕРЦЕВОГО ВИКИДУ ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

*Державна установа «Інститут серця  
Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна*

УДК 616.12-008.16

І. Н. Кузьмич, А. В. Станишевский, Н. Г. Мельник, Г. И. Ковтун,  
Н. Б. Иванюк

### ВЛИЯНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ НИЗКОГО СЕР- ДЕЧНОГО ВЫБРОСА ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Синдром низкого сердечного выброса (СНСВ) — наиболее грозное и драматическое осложнение у пациентов после кардиохирургических операций. Причины развития послеоперационного СНСВ многофакторные. Лечение таких пациентов включает как фармакологическую терапию (диуретики, венозные дилататоры, инотропы), так и механическую поддержку (внутриорральная баллонная контрпульсация).

Целью работы было оценить влияние левосимендана на показатели центральной гемодинамики у пациентов с СНСВ после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения. Было проанализировано состояние 45 пациентов, которые получали добутамин, норадrenalин и допмин как терапию первой линии, с помощью которых не было достигнуто достаточной компенсации гемодинамики. С целью инотропной поддержки этих пациентов авторы применили левосимендан, а также провели мониторинг гемодинамики с помощью катетера в легочной артерии. Было отмечено улучшение сердечного индекса, показателей центральной гемодинамики и доставки кислорода к тканям у исследуемых пациентов.

Авторы пришли к выводу, что применение левосимендана у пациентов с СНСВ приводит к благоприятным гемодинамическим эффектам на фоне недостаточной симпатомиметической поддержки комбинацией из трех инотропных средств (добутамин, норадrenalин, допмин).

**Ключевые слова:** левосимендан, искусственное кровообращение, кардиохирургия.

UDC 616.12-008.16

I. M. Kuzmich, O. V. Stanishevskiy, M. G. Melnyk, G. I. Kovtun, N. B. Ivanyuk  
**INFLUENCE OF LEVOSIMENDAN ON THE INDICATORS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH LOW CARDIAC OUTPUT SYNDROME THAT UNDERWENT CARDIOPULMONARY BYPASS FOR CARDIAC SURGERY**

Postoperative low cardiac output syndrome (LCOS) is the most threatening and dramatic complication in patients that underwent cardiac surgery. The postoperative LCOS is a multifactorial problem. Its causes include initial patient's state, the procedure of cardiopulmonary bypass itself, and the quality of both surgical techniques and anesthesiological care. The management of LCOS includes both pharmacological therapy (diuretics, venous dilators, inotropes) and mechanical support (intra-aortic balloon counterpulsation and ECMO). The aim of the study was to evaluate the influence on Levosimendan on hemodynamics of such patients. 45 patients were analyzed. They were initially treated with dobutamine, dopamine and norepinephrine. As far as the desired stabilization of hemodynamics was not achieved, the authors added Levosimendan to treatment options of these patients and performed the calculations of central hemodynamics indicators. The results were the increase of cardiac index in the evaluated patients, and the general improvement of hemodynamics indicators and tissue oxygen distribution. As a conclusion, authors state that Levosimendan is beneficial and leads to the overall improvement in the patients that underwent cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in case of insufficient 'triple' management scheme with dobutamine, dopamine and norepinephrine.

**Key words:** Levosimendan, cardiopulmonary bypass, central hemodynamics, cardiac surgery.

### Актуальність проблеми

Післяопераційна «серцева слабкість» (гостра серцева недостатність — ГСН), синдром низького серцевого викиду (СНСВ) у кардіохірургічних пацієнтів є найбільш грізними і драматичними ускладненнями.

Несвоєчасна корекція гіперперфузії призводить до швидкого ішемічного ушкодження органів і тканин з подальшим розвитком поліорганної недостатності. Найчутливішими до гіпоксичного ураження органів є нирки та головний мозок. Розвиток гострого ушкодження нирок, енцефалопатії, набряку мозку, ішемічного ушкодження печінки значно знижує шанси пацієнта на виживання. Прогресування поліорганної недостатності у подальшому тягне за собою низку вторинних ускладнень, таких як пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром, діаліззалежна гостра ниркова недостатність, сепсис, коагулопатія. Лікування даної категорії ускладнень є тривалим, дорогим, трудомістким і не завжди успішним. Тому швидка реакція лікарів інтенсивної терапії на виникнення СНСВ і своєчасна корекція гемодинамічних розладів — це запорука зниження післяопераційної летальності у кардіохірургічних пацієнтів [1; 7].

Причини розвитку післяопераційного СНСВ є багатофакторними. До них належать:

- вихідний стан пацієнта;
- вплив процедури штучного кровообігу (ШК);
- адекватність хірургічної техніки;
- анестезіологічне забезпечення.

Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 40 % до операції, операція на фоні гострого коронарного синдрому, тяжка клапанна патологія, декомпенсована серцева недостатність, висока легенева гіпертензія, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень є незалежними факторами ризику розвитку СНСВ, що пов'язані з вихідним станом пацієнта. Оперативні втручан-

ня, які виконуються за життєвими показаннями на фоні інфаркту міокарда, у 100 % випадків ведуть до розвитку ГСН у ранньому післяопераційному періоді [1; 5].

Гіпотензія, гіпотермія, коагулопатія, активація цитокінового каскаду і перекиненого окиснення ліпідів, контакт крові з чужорідним матеріалом контура, а також мікроемболізація коронарного кровотоку під час ШК погіршують скоротливість міокарда безпосередньо після виходу із перфузії. Ступінь ушкодження міокарда прямо пропорційний тривалості ШК, тому зменшення часу перфузії є ключовим механізмом у боротьбі з розвитком СНСВ [5].

Помилки хірургічної техніки, такі як неадекватна корекція вади, неповна ревакцеляризація, тривале перетискання аорти, перерозтягнення шлуночків, неадекватна кардіоплегія, повітряна емболія коронарних артерій, гостра дисфункція протезів також призводять до ГСН після відключення апарата ШК. Розвиток ГСН спричиняють і гострі хірургічні кровотечі, а при неадекватному дрениванні — тампонада серця.

До анестезіологічних причин розвитку СНСВ належать інтраопераційна ішемія, аритмії, ацидоз, гіпоксемія, гіповолемія, а також анафілактичні реакції (протамін, препарати крові). Принциповим моментом в анестезіологічному забезпеченні є правильне використання препаратів інотропної підтримки. Надмірні вазопресорні впливи викликають підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС) і опору легневих судин, що, у свою чергу, сприяє підвищенню постнавантаження обох шлуночків і погіршенню ГСН [5; 6].

До клінічних проявів СНСВ належать:

- гіпотензія;
- тахікардія;
- підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) або тиску заклинювання легневих капілярів (ТЗЛК);
- ознаки гіперперфузії (холодні бліді шкірні покриви, зниження швидкості діурезу, розвиток делірію).

У ранньому післяопераційному періоді для лікування СНСВ використовується комплекс заходів інтенсивної терапії. У першу чергу, повинні бути створені оптимальні умови для функціонування всіх складових системи кровообігу (переднавантаження, післянавантаження, скоротливість, серцевий ритм).

Корекція підвищеного переднавантаження, що виникло внаслідок лівошлуночкової недостатності, проводиться із застосуванням петльових діуретиків (фуросемід), венодилаторів (внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину) та засобів, що покращують скоротливість ЛШ (добутамін).

Для усунення гіпотензії внутрішньовенно застосовується норадреналін, що має легкий  $\beta_1$ -міметичний та виражений  $\beta_1$ -міметичний ефекти, у дозах, які не викликають значного підвищення ЗПОС. Титується до досягнення цільового артеріального тиску (АТ), який може бути різним залежно від особливостей пацієнта. Хворі похилого віку, з цукровим діабетом, тяжким атеросклерозом, гіпертонією потребують вищих показників АТ [2; 3; 7].

Підвищення скоротливої здатності міокарда досягається за допомогою засобів інотропної підтримки, таких як добутамін, допмін, адреналін, мілринон, левосимендан. Особливістю симпатоміметиків, що здатні стимулювати як  $\beta$ -, так і  $\alpha$ -рецептори, є те, що першими проявляються  $\beta$ -ефекти, а при збільшенні дози приєднуються  $\alpha$ -ефекти. Тому дози інотропної підтримки повинні бути у межах стимуляції  $\beta$ -рецепторів і, за необхідності, легкої стимуляції  $\alpha$ -рецепторів. Необхідно уникати виражених пресорних ефектів інотропів [4].

При лікуванні СНСВ оптимальною частотою серцевих скорочень є 80–90 уд./хв. Контроль тахікардії здійснюється повільним внутрішньовенним титруванням  $\beta$ -блокаторів (беталок). При тахіаритміях (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистолія) застосовується

ся внутрішньовенно аміодарон або при виникненні гемодинамічної нестабільності — синхронізована кардіоверсія.

При брадикардіях використовується електрокардіостимуляція за допомогою епікардіальних електродів.

У разі неефективності медикаментозної терапії застосовуються методи механічної підтримки кровообігу, такі як внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК) або екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) [3; 6; 7].

При інсталяції механічної підтримки кровообігу вкрай важливо підтримувати достатній рівень антикоагуляції для профілактики тромбоутворення в периферичних артеріях (при ВАБК) і в контурі ЕКМО.

**Метою** даної роботи є оцінка впливу левосимендану на показники центральної гемодинаміки у пацієнтів із синдромом низького серцевого викиду після кардіохірургічних операцій в умовах штучного кровообігу.

### Матеріали та методи дослідження

У Державній установі «Інститут серця МОЗ України» за період з жовтня 2014 по травень 2015 рр. у відділенні інтенсивної терапії для дорослих було досліджено 45 пацієнтів з тяжкою ГСН, яка виникла після кардіохірургічних операцій в умовах ШК у ранньому післяопераційному періоді. У групі з 45 пацієнтів жінок було 36 % (16 пацієнтів) і чоловіки 64 % (29 пацієнтів). Середній вік у групі становив (64±8) року.

Безпосередньо перед операцією 32 пацієнти знаходились у IV функціональному класі (ФК) і 13 — у III ФК за NYHA.

Спектр патології включає в себе такі захворювання:

1. Ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія.
2. Ішемічна кардіоміопатія.
3. Клапанні вади серця ревматичного генезу.
4. Ішемічна хвороба серця (ІХС) з постінфарктними аневризмами ЛШ (в 11 випадках — тромбованими).
5. Ішемічна хвороба серця з дегенеративними ушкодженнями клапанного апарата.
6. Розшаровуюча аневризма висхідного відділу аорти з ураженням аортального клапана.

За даними ЕХО-КГ, у всіх пацієнтів ФВ ЛШ становила менше 40 %, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ — (270±80) мл. У всіх пацієнтів спостерігалось підвищення тиску в легеневій артерії (ЛА) — систолічний тиск в ЛА дорівнював (74±24) мм рт. ст. Таким чином, усі пацієнти входили до групи ризику розвитку післяопераційної ГСН. При цьому у 12 пацієнтів ФВ ЛШ була критично низькою (<20 %).

Розподіл пацієнтів за ФВ ЛШ подано у табл. 1.

Пацієнти з тяжкою серцевою патологією та клінічними проявами серцевої недостатності, як правило, мають супровідні захворювання. У нашому дослідженні цукровий діабет 2 типу мали 14 пацієнтів, із них у 4 хворих були ознаки діабетичної нефропатії.

У 4 пацієнтів виявлена артеріальна гіпертензія, у 6 — аритмія у вигляді фібриляції передсердь, у 3 хворих діагностовано хронічне обструктивне захворювання легенів. У 3 пацієнтів в анамнезі відмічене гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Інфаркт міокарда в анамнезі визначався у 21 пацієнта.

Таблиця 1

#### Розподіл пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка за даними ЕХО-КГ (n=45)

ФВ ЛШ (%)	Кількість пацієнтів
< 20	12
20–30	22
31–40	11

## Спектр виконаних кардіохірургічних втручань (n=45)

Назва операції	Кількість операцій
Ізольоване АКШ	4
АКШ + РАЛШ	5
АКШ + РАЛШ + Т/Е із ЛШ	8
АКШ + РАЛШ + Т/Е із ЛШ + плМК	3
АКШ + РАЛШ + пл МК	6
ПАК	4
Операція Бентала*	3
Операція Бентала + АКШ	3
ПМК + АКШ	4
ПАМК + АКШ	4
ПАМТК	1
ПлМК + плТК (кільця)	3

*Примітка.* АКШ — аорто-коронарне шунтування; РАЛШ — резекція аневризми лівого шлуночка; Т/Е з ЛШ — тромбектомія з лівого шлуночка; плМК — пластика мітрального клапана опорним кільцем; ПАК — протезування аортального клапана; ПМК — протезування мітрального клапана; ПАМТК — протезування аортального, мітрального, трикуспідального клапанів; плТК — пластик трикуспідального клапана опорним кільцем; \* — операція Бентала — протезування аортального клапана висхідної аорти з реплантацією коронарних артерій.

Усім 45 пацієнтам були виконані кардіохірургічні операції в умовах ШК. Спектр операцій представлений у табл. 2. Операції проводили в умовах помірної гіпотермії під комбінованою анестезією (севофлюран, пропофол, фентаніл, м'язові релаксанти). Середній час ШК становив  $(108 \pm 32)$  хв.

Після операції хворі доставлялись у відділення інтенсивної терапії в стані медикаментозної седації та штучної вентиляції легень (ШВЛ), яка проводилась апаратами “Maquet Servo-I” та “Maquet Servo-S” у стандартному режимі CMV. З переходом у режим SIMV (синхронізована переміжна ШВЛ), при появі у хворого спроб самостійного дихання, параметри вентиляції коригували залежно від даних аналізу газів артеріальної крові та пульсоксиметрії. При гіпоксемії застосовували помірно збільшені параметри ПТКВ (до 7–8 см вод. ст.), збільшувалася тривалість фази плато дихального циклу, а також змінювалося співвідношення вдих-видих (з 1 : 2 до 1 : 1,5).

Моніторинг хворих включає: постійний запис ЕКГ,  $\text{SaO}_2$ ,  $\text{SvO}_2$  крові з верхньої порожнистої вени, інвазивне вимірювання АТ, ЦВТ, щогодинна оцінка діурезу. Газовий склад артеріальної або змішаної венозної крові визначали при надходженні, а в подальшому кожні 6 год або за необхідності — частіше.

Типовими клінічними ознаками СНСВ одразу ж після виїзду з операційної є:

- стійка гіпотензія;
- тахікардія;
- збільшення ЦВТ;
- периферичний спазм (холодні на дотик та бліді кінцівки);
- швидкість діурезу менше 50 мл/год;
- “Fluid unresponsiveness” — відсутність реакції АТ на навантаження об'ємом;

— погіршення артеріальної оксигенації.

Ранніми лабораторними ознаками неадекватності перфузії периферичних тканин є:

- метаболічний ацидоз;
- підвищення лактату крові;
- зниження кількості кисню у венозній крові ( $SvO_2$ ).

При прогресуванні симптомів ГСН пацієнтам проводили інотропну підтримку за допомогою симпатоміметичних речовин. У всіх 45 хворих з тяжкою післяопераційною ГСН використовували комбінацію трьох симпатоміметичних речовин: добутаміну, норадреналіну та допміну.

Як препарат першої лінії застосовували добутамін у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії дозою 5–10 мкг/(кг·хв). Добутамін є синтетичним аміном з переважною дією на  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -рецептори. Стимуляція  $\beta_1$ -рецепторів посилює інотропізм міокарда, а  $\beta_2$ -рецепторів — розширення коронарних і периферичних судин (тому добутамін належить до групи інотропних вазодилаторів). Добутамін при достатньо вираженому інотропному ефекті зазвичай викликає зниження АТ за рахунок своїх вазодилатуючих властивостей. Тому для збереження або підвищення систолічного АТ до цільових рівнів (як правило більше 110 мм рт. ст.) як інотропний засіб першої лінії ми використовуємо норадреналін, який має мінімальний  $\beta_1$ -стимулювальний ефект і виражений  $\alpha_1$ -ефект. Швидкість інфузії норадреналіну становила 0,05–0,15 мкг/(кг·хв) і ніколи не перевищувала 0,3 мкг/(кг·хв) у зв'язку з можливістю розвитку значущого ПСО та за рахунок цього зниження серцевого викиду. Третій препарат — це допмін дозою 3–5 мкг/(кг·хв). Він характеризується дофамінергічними властивостями (стимуляція діурезу) та  $\beta_1$ -міметичним ефектом.

У всіх 45 хворих ця «потрійна схема» інотропної підтримки в оптимальних дозах виявилася неефективною. У 32 пацієнтів були досягнуті цільові рівні систолічного АТ вище 110 мм рт. ст. Стабільний синусовий ритм з частотою менше 110 уд/хв вдалося утримати у 28 пацієнтів за допомогою інфузії аміодарону, або дробних внутрішньовенних болюсів беталоку. Незважаючи на це, у 45 хворих спостерігали прогресуючий ріст ЦВТ, зниження швидкості діурезу менше 1 мл/(кг·год), ознаки периферичного вазоспазму. Прогресуюче зниження  $SaO_2$  за рахунок збільшення інтерстиційного набряку легень було відмічене у 13 пацієнтів. Згідно з лабораторними даними спостерігалось підвищення лактату крові та зниження  $SvO_2 < 60\%$  у всіх хворих. Також відмічався стійкий метаболічний ацидоз. Дані рутинного моніторингу клінічних проявів СНСВ представлені у табл. 3.

Згідно з результатами, усі пацієнти потребували подальших дій з метою стабілізації роботи системи кровообігу. Для моніторингу показників центральної гемодинаміки 45 хворим був встановлений катетер типу Swan-Ganz або катетер в легеневої артерії (ЛА-катетер), який дозволяв визначати головні серцеві детермінанти (перед- і післянавантаження та серцевий викид). Гемодинамічні параметри (гемодинамічний профіль) вимірювали прямим способом.

У всіх хворих для посилення інотропної підтримки був використаний левосимендан (симдакс) у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії дозою 0,1–0,2 мкг/(кг·хв) без застосування навантажувальної дози.

Ми виконали 5 етапів вимірювання показників гемодинамічного профілю. Перший вимір проводився на піку гемодинамічної підтримки трьома симпатоміметичними до початку інфузії левосимендану. Другий вимір виконувався через 6 год після початку введення левосимендану, далі через 12, 24 та 48 год. Інфузія левосимендану тривала ( $24 \pm 3$ ) год, тому останній вимір проводився з метою визначення залишкових явищ левосимендану та його метаболітів. Результати вимірювання показників центральної гемодинаміки до, під час та після інфузії левосимендану представлені в табл. 4 і 5. У табл. 4 — результати вимірювань, а в табл. 5 — розрахункових гемодинамічних показників.

**Дані клінічного та лабораторного проявів  
післяопераційного синдрому низького серцевого викиду (n=45)**

Показник	Значення	Кількість пацієнтів	%
АТ сист	> 110 мм рт. ст.	32	77
	90–110 мм рт. ст.	6	13,3
	70–89 мм рт. ст.	7	15
ЧСС	> 110 уд./хв	17	37,7
	< 110 уд./хв	28	62
ЦВТ	12–16 мм рт. ст.	14	31,1
	16–22 мм рт. ст.	31	68,8
Діурез	40–80 мл/год	4	8
	< 40 мл/ год	41	91,1
SaO <sub>2</sub>	94–100 %	32	71
	< 94 %	13	28,8
SvO <sub>2</sub>	50–60 %	21	46,6
	< 50 %	24	53
Лактат	2–6	11	24,4
	> 6	34	75

Таблиця 4

**Результати вимірювань показників центральної гемодинаміки,  
отриманих за допомогою ЛА-катетера до, під час (6, 12, 24 год)  
та після (48 год) інфузії левосимендану (n=45)**

Показник	До інфузії	Після інфузії, год			
		6	12	24	48
СВ, л/хв	4,2±1,6	4,4±0,7	5,7±0,8	6,3±0,7	6,4±0,8
ЧСС, хв	100,8±24,0	111,0±12,5	96,3±11,4	84,8±7,7	85,5±7,8
САТ, мм рт. ст.	56,5±14,8	64,6±6,6	71,7±9	74,5±7,0	74,8±6,9
СТЛА мм рт. ст.	43,5±12,7	35,1±3,4	29,0±4,1	26,5±3,0	26,3±4,0
ЦВТ мм рт. ст.	14,7±2,3	12,6±3,1	11,3±1,7	9,9±2,5	9,4±1,8
ТЗЛК мм рт. ст.	19,9±3,7	16,4±3,0	13,4±1,9	11,2±2,0	10,9±2,3
Hb	101,7±13,3	95,0±11,3	115,4±10,3	120,2±9,1	119,3±10,0
SaO <sub>2</sub>	0,96±0,12	0,98±0,08	0,96±0,02	0,95±0,04	0,96±0,02
SvO <sub>2</sub>	0,45±0,13	0,52±0,09	0,62±0,06	0,66±0,11	0,67±0,06
Лактат	5,5±1,4	4,6±1,1	3,6±1,2	2,5±0,8	2,0±0,9

*Примітка.* СВ — серцевий викид; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — середній артеріальний тиск; СТЛА — середній тиск в легеневій артерії; ЦВТ — центральний венозний тиск; ТЗЛК — тиск заклинювання легеневих капілярів; Hb — гемоглобін; SaO<sub>2</sub> — насичення киснем артеріальної крові; SvO<sub>2</sub> — насичення киснем венозної крові.

**Результати розрахункових показників центральної гемодинаміки  
отриманих ЛА-катетером до, під час (6, 12, 24 год)  
та після (48 год) інфузії левосимендану (n=45)**

Показник	До інфузії	Після інфузії, год			
		6	12	24	48
СІ, л/(хв·м <sup>2</sup> )	1,8±0,4	2,6±0,4	3,5±0,5	3,6±0,5	4,2±0,6
УІ, мл/м <sup>2</sup>	23,6±5,8	28,4±4,9	32,0±7,7	39,6±7,8	40,1±8,3
ІУРЛШ, г·м/м <sup>2</sup>	14,0±5,2	19,0±4,8	25,4±7,8	34,1±8,7	34,5±8,6
ІУРПШ, г·м/м <sup>2</sup>	5,9±1,8	6,3±2,1	7,5±2,6	9,5±3,1	9,4±3,2
ІЗПОС, дин. с/(см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup> )	2677,3± ±329,2	1630,6± ±395,6	1632,6± ±316,5	1616,0± ±314,3	1290,8± ±288,8
ІОЛС, дин. с/(см <sup>5</sup> ·м <sup>2</sup> )	484,8± ±198,8	280,0± ±213,5	265,0± ±175,9	238,2± ±107,5	185,1± ±122,7
ДО <sub>2</sub> , мл/(хв·м <sup>2</sup> )	293,1± ±59,8	407,4± ±48,4	434,6± ±86,1	489,5± ±77,6	500,7± ±90,3

*Примітка.* СІ — серцевий індекс; УІ — ударний індекс; ІУРЛШ — індекс ударної роботи лівого шлуночка; ІУРПШ — індекс ударної роботи правого шлуночка; ІЗПОС — індекс загального периферичного опору судин; ІОЛС — індекс опору легневих судин; ДО<sub>2</sub> — доставка кисню тканинам.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті виміру показників центральної гемодинаміки ми отримали такі дані про вплив інфузії левосимендану на гемодинамічний статус пацієнтів:

1. Спостерігалось прогресуюче збільшення серцевого індексу з (1,8±0,4) л/(хв·м<sup>2</sup>) (до інфузії симдаксу) до (4,2±0,6) л/(хв·м<sup>2</sup>) (через 48 год після початку інфузії).

2. Нами не спостерігалось тахікардитичного ефекту левосимендану, навпаки, зі збільшенням ударного та серцевого індексів ступінь рефлекторної тахікардії зменшився — зі (100,8±24,0) до (85,5±7,8) уд./хв.

3. Середній АТ у зв'язку з вазодилатацією, яка викликається левосименданом, мав тенденцію до незначного зниження, тому необхідно було підвищити дозування норадреналіну з 0,1 до 0,2 мкг/(кг·хв). У подальшому спостерігалось плавне підвищення САТ до оптимальних цифр — з (56,5±14,8) до (74,8±6,9) мм рт. ст. (клінічно: достатній діурез, адекватна перфузія периферичних тканин, задовільний неврологічний статус).

4. Інфузія левосимендану привела до зниження тиску наповнення правого та лівого шлуночків (ЦВТ низився з (14,7±2,3) до (9,4±1,8) мм рт. ст., а ТЗЛК — з (19,9±3,7) до (10,9±2,3) мм рт. ст. Зменшення у пацієнтів тиску наповнення ЛШ (зниження ТЗЛК еквівалентно зниженню кінцево-діастолічного тиску ЛШ) приводить до зниження пасивного компонента легеневої гіпертензії, що, у свою чергу, знижує інтерстиційний набряк у легенях і сприяє значному зниженню задухи.

5. Зниження тиску в малому колі кровообігу: СТЛІА (43,5±12,7) мм рт. ст. низився до (26,3±4,0) мм рт. ст. — забезпечило зникнення ознак інтерстиційного набряку в легенях та підвищення оксигенації в артеріальній крові.

6. Проведена корекція анемії до рівня гемоглобіну (119,3±10,0) г/л, що збільшує вміст кисню в крові та є важливим компонентом у забезпеченні доставки кисню тканинам.



7. Збережена адекватна оксигенуюча властивість легень ( $\text{SaO}_2=0,96\pm 0,02$ ), що також є важливим компонентом у доставці кисню.

8. Досягнуті такі значення оксигенації змішаної венозної крові ( $\text{SvO}_2=0,67\pm 0,06$ ), що відображають нормальні величини екстракції кисню тканинами та опосередковано підтверджують адекватність серцевого викиду.

9. Зниження лактату до нормальних величин ( $2,0\pm 0,9$ ) свідчить про адекватну окисно-відновну функцію периферичних тканин.

10. Досягнуті нормальні значення систолічної функції шлуночків серця за одне скорочення —  $\text{UI}=(40,1\pm 8,3)$  мл/м<sup>2</sup>.

11. Визначені індекси ударної роботи обох шлуночків серця:  $\text{IУРЛШ}=(34,5\pm 8,6)$  г·м/м<sup>2</sup> та  $\text{IУРПШ}=(9,4\pm 3,2)$  г·м/м<sup>2</sup> — які відображають енергетичні затрати міокарда при виконанні насосної функції.

12. Досягнуті прийнятні показники загального периферичного опору як малого —  $\text{ІСЛС}=(185,1\pm 122,7)$  дин·с/(см<sup>5</sup>·м<sup>2</sup>), так і великого —  $\text{ІЗПОС}=(1290,8\pm 288,8)$  дин·с/(см<sup>5</sup>·м<sup>2</sup>) кіл кровообігу. Хотілося б відмітити, що зниження постнавантаження є найбільш енергетично вигідним механізмом оптимізації кровообігу, тобто збільшення серцевого викиду досягається без збільшення потреб міокарда в кисні.

13. Забезпечена адекватна доставка кисню тканинам пацієнта, що підтверджується розрахунком доставки  $\text{O}_2$  ( $\text{DO}_2=(500,7\pm 90,3)$  мл/(хв·м<sup>2</sup>)).

У двох пацієнтів потрібна інотропна підтримка, доповнена інфузією левосимендану, не привела до достатньої компенсації гемодинамічних показників. Тому у двох хворих терапія була доповнена механічною підтримкою кровообігу за рахунок внутрішньоаортальної балонної контрпульсації.

Таким чином, застосування левосимендану привело до позитивних гемодинамічних ефектів та сприяло компенсації СНСВ.

**Левосимендан (симдакс)**, згідно з даними клінічних досліджень, покращує гемодинаміку без суттєвого збільшення потреб кисню і, як наслідок, зменшує симптоматику ГСН. Препарат призначений для короткочасної терапії ГСН при неефективності загальної терапії та за необхідності інотропної підтримки міокарда. Левосимендан належить до нового класу препаратів — сенситизаторів кальцію. Він має три механізми дії:

- 1) сенситизація до кальцію шляхом зв'язування з тропоніном С;
- 2) відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів у гладком'язових клітинах судин;
- 3) відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів у мітохондріях кардіоміоцитів [8].

Кожний кардіоміоцит має міофібрили з актиновими та міозиновими волокнами, які формують скоротливий апарат. Процес формування актино-міозинового комплексу регулюється протеїнами — тропоміозином і тропоніном, останній з яких є комплексом з трьох протеїнів (TnC, TnI, TnT). Під час систоли концентрація внутрішньоклітинного кальцію збільшується, тропонін С насичується кальцієм, що є тригером скорочення. На початку діастоли кальцій виводиться з цитозолу та закачується в саркоплазматичний ретикулум, де депонується в очікуванні наступної систоли. Тропонін С без кальцію служить тригером релаксації. *Левосимендан селективно зв'язується з насиченим кальцієм тропоніном С, стабілізує при цьому комплекс TnC —  $\text{Ca}^{2+}$  та сприяє більш довгому формуванню містка актин-міозин.* Формування комплексу TnC —  $\text{Ca}^{2+}$  є кальційзалежним і його чутливість збільшується тільки при підвищенні концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Тому левосимендан збільшує скоротливу здатність під час систоли, не порушуючи процес релаксації під час діастоли, коли кальцію немає та він депонований в ендоплазматичному ретикулумі. Процес не потребує збільшення внутрішньоклітинного кальцію, а також додаткових витрат енергії [4].

Таким чином, сенситизація кальцію левосименданом забезпечує збільшення скоротливості серця без підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію, потреб у кисню та, як наслідок, без впливу на серцевий ритм і релаксацію [8; 4].

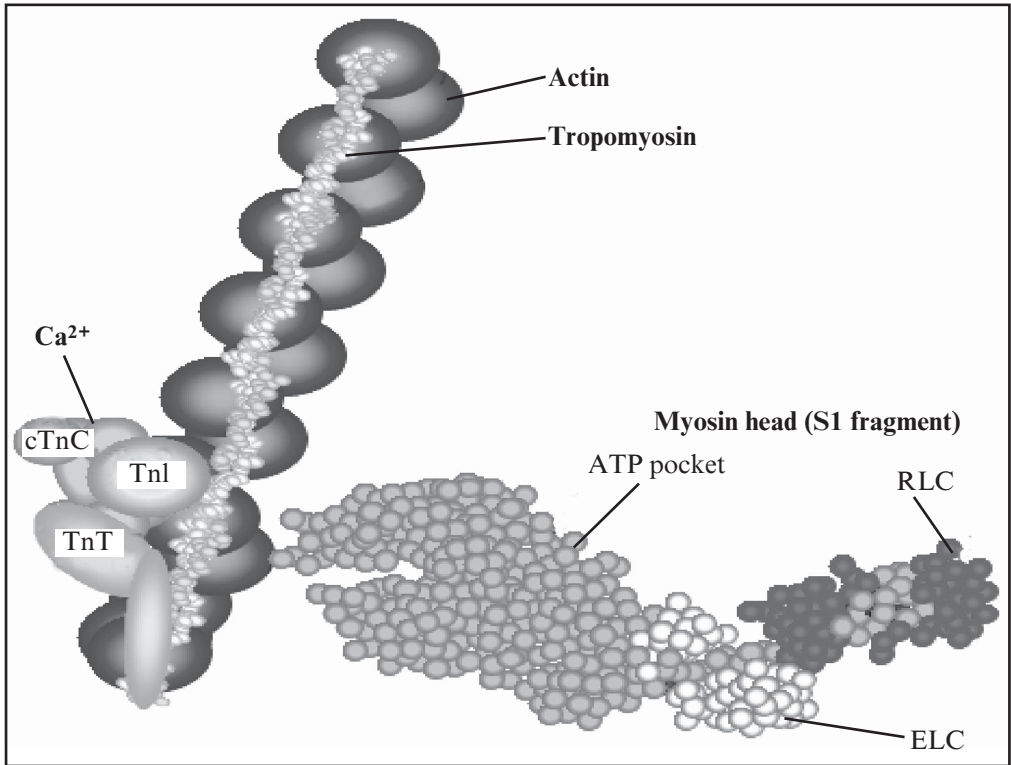


Рис. 1. Молекулярні механізми скорочення кардіоміоцита

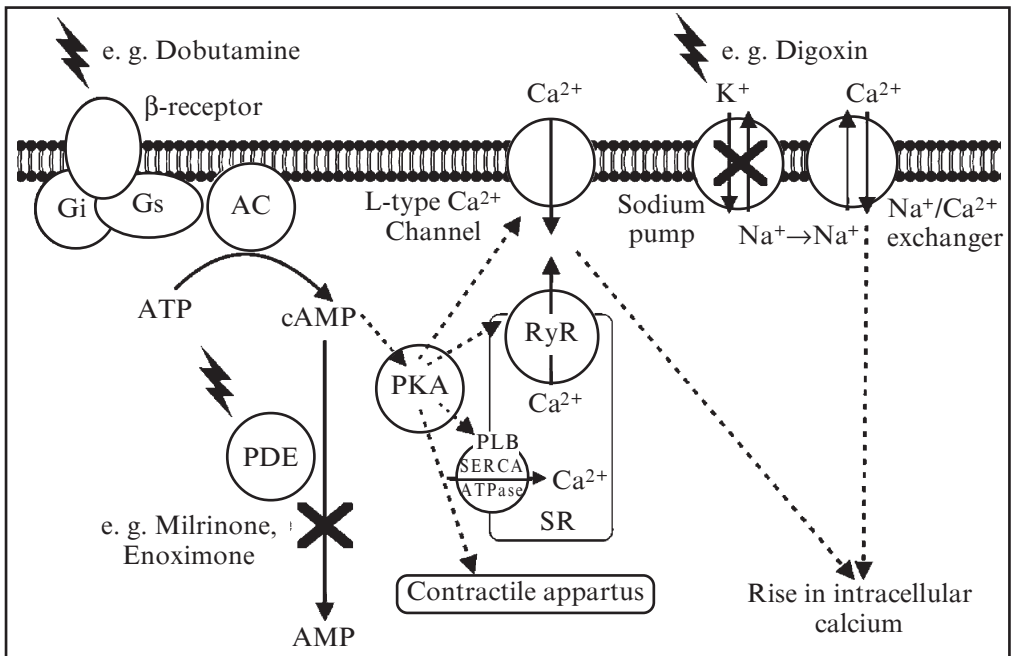


Рис. 2. Молекулярні механізми дії інотропних препаратів

Завдяки відкриттю АТФ-чутливих калієвих каналів у сарколемі гладких м'язів судин левосименданом, відбувається вазодилатація артеріальних, венозних і коронарних судин, що приводить до зниження пост- та переднавантаження, а також до покращання коронарного кровообігу.

Відкриваючи АТФ-чутливі калієві канали, левосимендан захищає серце від ішемічних і реперфузійних ушкоджень (кардіопротективний ефект) [8].

На відміну від левосимендану, всі інші відомі інотропні речовини (добутамін, допмін, адреналін, норадреналін, мілринон), без виключення, працюють за механізмом стимуляції цАМФ і, як наслідок, збільшують вміст кальцію в цитоплазмі та потребу міокарда в кисні, що є негативним явищем в умовах обмеженої доставки O<sub>2</sub> [4].

### Висновки

Застосування левосимендану у хворих із СНСВ (ГСН) приводить до позитивних гемодинамічних ефектів на фоні безуспішної симпатоміметичної підтримки комбінацією з трьох інотропних препаратів (добутамін, норадреналін, допмін). Покращання показників центральної гемодинаміки сприяє нормалізації доставки кисню периферичним тканинам, що є інтегральним показником адекватності периферичної перфузії. Досягнення оптимального периферичного постачання кисню тканинам є ключовим фактором захисту органів і запобігання розвитку синдрому поліорганної недостатності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Hensley F. A. Jr. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 5th edn / F. A. Jr. Hensley, D. E. Martin & G. P. Gravlee, eds. – Philadelphia, PA : Lippincott, Williams and Wilkins, 2013. – P. 587–647.
2. Острая сердечная недостаточность. Европейский консенсус / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелек, В. С. Колесников [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 1–9.
3. Recommendations on prehospital & hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine / A. Mebazaa, M. B. Yilmaz, P. Levy [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – P. 544–558.
4. Маянская С. Д. Положительные инотропные средства для лечения острой сердечной недостаточности / С. Д. Маянская // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Вып. № 4, т. 6. – С. 79–85.
5. Crisis Management in Anesthesiology, Second Edition / David M. Gaba, Kevin J. Fish, Steven K. Howard, Amanda Burden // Elsevier. – 2014. – P. 314–317.
6. Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support, PRINCIPLES AND PRACTICE, 4 edition / Glenn P. Gravlee, Richard F. Davis, John Hammon, Barry Kussman. – Wolters Kluwer. – 2015. – P.136–219.
7. Kaplan Joel A. Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era, 6th edition / Joel A. Kaplan, David L. Reich, Joseph S. Savino // Elsevier. – 2011. – P. 802–886.
8. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan / Zoltán Papp, István Édes, Sonja Fruhwald [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 159. – P.82–87.

### REFERENCES

1. Hensley F.A.Jr, Martin D.E. & Gravlee G.P., eds. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia, 5th edn*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2013, p. 587-647.
2. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Kolesnikov V.S., Grytsenko Yu.P., Taratorina A.A., Kartamyshva E.V. *Ostraya serdechnaya nedostatochnost'. Evropeysky consensus*. [Acute heart failure: European consensus] *Arkhiv vnutrenney meditsiny* 2015; 4(24):1-9.

3. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P. et al. Recommendations on prehospital & hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur. Heart J.* 2015: 544-558.

4. Mayanskaya S.D. Polozhitelnyie inotropnyie sredstva dlya lecheniya ostroy serdechnoy nedostatochnosti [Inotropes in management of acute heart failure]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 4, part 6, 2013, p. 79-85.

5. Gaba David M., Fish Kevin J., Howard Steven K., Burden Amanda. *Crisis Management in Anesthesiology, Second Edition*. Elsevier, 2014, p. 314-317.

6. Gravlee Glenn P., Davis Richard F., Hammon John, Kussman Barry *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support, PRINCIPLES AND PRACTICE, 4 edition*. Wolters Kluwer, 2015, P. 136-219.

7. Kaplan Joel A., Reich David L., Savino Joseph S. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era, 6th Edition*. Elsevier, 2011, p. 802-886.

8. Papp Z., Édes I., Fruhwald S., et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology* 2012; 159: 82-87.

Надійшла 17.09.2016

Рецензент канд. мед. наук, проф. Ю. І. Карпенко

УДК 617-001-06:616.151.5]-08-039.35

В. О. Иванова, С. С. Щербаков, К. П. Кірпічнікова, Ю. О. Потапчук

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СХЕМ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИФІБРИНОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ ІЗ СКЕЛЕТНОЮ ТРАВМОЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617-001-06:616.151.5]-08-039.35

В. А. Иванова, С. С. Щербаков, Е. П. Кирпичникова, Ю. А. Потапчук

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СХЕМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ СО СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ

**Актуальность.** У пациентов с политравмой и развитием гипотермии, ацидоза и кровопотери происходит нарушение свертывающей системы крови.

**Материалы и методы.** Было изучено исходное состояние системы гемостаза у 83 больных политравмой: 1-я группа (n=41) — пациенты, которым в состав интенсивной терапии назначено введение транексамовой кислоты, 15 мг/кг каждые 6 ч в течение 3 сут., а пациентам 2-й группы (n=42) транексамовую кислоту вводили путем постоянной инфузии из расчета 60 мг/кг в сутки.

**Результаты.** Проведена комплексная оценка системы гемостаза с применением низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии и разработаны методы комплексной коррекции нарушений гемостаза, а также выполнен сравнительный анализ эффективности различных схем интенсивной терапии гемостатических расстройств в данной группе больных. При анализе динамики фибринолитической активности можно сделать вывод, что динамика показателя индекса ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) во 2-й группе имеет существенные отличия от динамики этого показателя в 1-й группе больных политравмой. Так, при практически идентичных величинах ИРЛС до начала лечения на 1-е сутки отмечаются отличия. Показатель ИРЛС во 2-й группе