

Эффективность левосимедана у пациентов с инфарктом миокарда и хронической ишемией головного мозга

Н.Б. Лебедева, Л.Ю. Чеснокова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности левосимедана (ЛС) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным левожелудочковой недостаточностью, развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга (ХИГМ).

Дизайн: рандомизированное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 182 пациента с Q-позитивным ИМ и ХИГМ, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%: 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины, возраст — 60,4 (53; 69) года. Группу I составили 49 больных, получавших стандартную терапию, группу II — 133 пациента, получивших ЛС. Участников осматривал ангионевролог, проводились эхокардиография, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), когнитивные тесты, тест 6-минутной ходьбы.

Результаты. Осложнения ИМ были у 16 (32,7%) больных в группе I и у 27 (20,3%) в группе II. Гипотония наблюдалась у 10 (20,4%) человек в группе I и у 31 (23,3%) в группе II; желудочковые нарушения ритма — у 15 (30,6%) и 34 (25,6%), гипокалиемия — у 7 (14,3%) и 12 (9%) пациентов соответственно. ФВ ЛЖ перед выпиской в группе I — 39,34% (37%; 43%), в группе II — 44,7% (38%; 48%) ($p = 0,007$). В группе II после введения ЛС, по данным ЦДС БЦА, на 13,1% увеличился диаметр внутренней сонной артерии (ВСА) ($p = 0,001$), на 25,1% — средняя скорость кровотока ВСА ($p = 0,001$), индекс резистентности ВСА снизился на 12% ($p = 0,001$). Продолжительность госпитализации составила 19,24 (17; 20) койко-дня в группе I и 15,21 (12; 18) койко-дня в группе II ($p = 0,001$).

Заключение. Применение ЛС при ИМ, развившемся на фоне ХИГМ и осложненном левожелудочковой недостаточностью, безопасно, гемодинамически и клинически эффективно и фармакоэкономически оправданно.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая ишемия головного мозга, левосимедан, безопасность, эффективность.

Вклад авторов: Лебедева Н.Б. — разработка дизайна исследования, интерпретация и обобщение полученных данных, проверка критически важного содержания, утверждение окончательного текста рукописи; Чеснокова Л.Ю. — сбор клинического материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Чеснокова Л.Ю. Эффективность левосимедана у пациентов с инфарктом миокарда и хронической ишемией головного мозга. Доктор.Ру. 2020; 19(5): 19–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-19-23

Levosimendan Efficacy in Patients with Myocardial Infarction and Chronic Cerebral Ischemia

N.B. Lebedeva, L.Yu. Chesnokova

Scientific and Research Institute of Complex Cardiovascular Problems; 6 Sosnovyi Blvd., Kemerovo, Russian Federation 650002

ABSTRACT

Study Objective: to assess efficacy and safety of Levosimendan (LS) in patients with myocardial infarction (MI) complicated with left ventricular failure as a result of chronic cerebral ischemia (CCI).

Study Design: randomised study.

Materials and Methods. Examination included 182 patients with Q-positive MI and CCI with left ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40%: 149 (81.9%) males and 33 (18.1%) females aged 60.4 (53; 69) years old. Group I included 49 patients on standard therapy, and group II comprised 133 patients on LS. Subjects were examined by angioneurologist; they underwent echocardiography, colour duplex ultrasonography of brachiocephalic arteries (CDU BCA), cognitive tests, and 6-minute walk test.

Study Results. MI complications were recorded in 16 (32.7%) patients in group I and in 27 (20.3%) patients in group II. Hypotension was noted in 10 (20.4%) patients from group I and in 31 (23.3%) patients from group II; ventricular rhythm disturbances — in 15 (30.6%) and 34 (25.6%), hypokalemia — in 7 (14.3%) and 12 (9%) patients, respectively. LVEF before discharge in group I was 39.34% (37%; 43%), in group II — 44.7% (38%; 48%) ($p = 0,007$). Once LS was prescribed in group II, CDU BCA demonstrated 13.1% increase in internal carotid artery (ICA) diameter ($p = 0,001$), 25.1% increase in average blood velocity in ICA ($p = 0,001$); ICA resistance factor reduced by 12% ($p = 0,001$). Hospital admission lasted for 19.24 (17; 20) bed-days in group I and 15.21 (12; 18) bed-days in group II ($p = 0,001$).

Conclusion. Use of LS in MI resulting from CCI and complicated with atrial ventricular failure is safe, hemodynamically and clinically efficient and pharmacologically and economically feasible.

Keywords: myocardial infarction, chronic cerebral ischemia, Levosimendan, safety, efficacy.

Лебедева Наталья Борисовна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2769-3807>. E-mail: lebenb@mail.ru
Чеснокова Лариса Юрьевна — к. м. н., лаборант-исследователь ФГБНУ НИИ КПССЗ. 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-786X>. E-mail: chesnokova@mail.ru



Contributions: Lebedeva, N.B. — study design, data interpretation and aggregation, review of critically important material, final manuscript approval; Chesnokova, L.Yu. — collection of clinical materials, statistical processing, data analysis and interpretation, thematic publications reviewing, manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Lebedeva N.B., Chesnokova L.Yu. Levosimendan Efficacy in Patients with Myocardial Infarction and Chronic Cerebral Ischemia. Doctor.Ru. 2020; 19(5): 19–23. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-19-23

ВВЕДЕНИЕ

Острые формы ИБС стойко занимают первое место в структуре причин смертности от болезней системы кровообращения [1]. Известно, что ближайший и отдаленный прогноз при инфаркте миокарда (ИМ) во многом зависит от сохранности фракции выброса (ФВ) ЛЖ [2]. Однако, несмотря на широкое внедрение методов реваскуляризации, у 25–35% пациентов в течение острого периода ИМ осложняется развитием левожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [3].

Пациенты со снижением ФВ ЛЖ менее 40%, особенно при необходимости инотропной поддержки, составляют группу наиболее высокого риска плохого исхода при ИМ [4, 5]. Известно, что 3-летняя выживаемость больных, перенесших ИМ, осложненный левожелудочковой СН, составляет менее 80% [6].

В настоящее время несомненны успехи медикаментозного лечения, направленного на профилактику развития и прогрессирования СН, и современная медицина имеет большой арсенал средств с классом доказательности IA [7]. Вместе с тем при лечении острой и декомпенсированной СН врач не располагает ни широкой доказательной базой, ни новыми эффективными препаратами [7, 8].

Все инотропные препараты, которые приходится назначать при СН для улучшения сократительной функции миокарда и стабилизации гемодинамики, хотя и позволяют достичь непосредственного результата, небезопасны в долгосрочной перспективе и отрицательно влияют на выживаемость пациентов, особенно при ИМ [7–9]. Единственным инотропным средством, как минимум не показавшим неблагоприятного влияния на прогноз, а возможно, и повышающим выживаемость, является сенситизатор кальция левосимендан (ЛС) [10].

Следует отметить, что применение ЛС для инотропной поддержки именно при ИМ особенно обосновано, поскольку этот препарат обладает доказанным кардиопротективным эффектом и способен уменьшать зоны ишемизированного и «оголушенного» миокарда, действуя на АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий кардиомиоцитов [11, 12]. В условиях ишемизированного миокарда ЛС не повышает потребление кислорода и не влияет на электрофизиологию сердечной мышцы [13, 14].

При наличии сопутствующей хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) важно, чтобы используемые препараты не ухудшали церебральную перфузию, а в идеале — улучшали ее. С этих позиций ЛС также имеет преимущества, поскольку может улучшать церебральную перфузию как за счет повышения ФВ ЛЖ, так и за счет дилатации краниальных артерий [3].

Кроме того, в последние годы накапливаются данные о непосредственном нейропротективном эффекте ЛС при ишемических повреждениях головного и спинного мозга [15, 16].

С учетом важности баланса клинической эффективности и безопасности любой проводимой терапии, особенно при коморбидных состояниях, **целью настоящего исследования** явилась оценка эффективности и безопасности применения ЛС у пациентов с ИМ, осложненным левожелудочковой недостаточностью, развившимся на фоне ХИГМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» в 2010–2016 гг. В исследование последовательно включили 182 пациентов с Q-позитивным ИМ и сопутствующей ХИГМ, с ФВ ЛЖ менее 40%, в возрасте от 45 до 75 лет, из них 149 (81,9%) мужчин и 33 (18,1%) женщины. Медиана возраста составила 60,4 (53; 69) года.

Перед включением в исследование участники подписывали информированное согласие, форма которого, как и протокол самого исследования, были одобрены локальным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В исследование не включали пациентов с Q-необразующим ИМ, СН IV класса по Killip, со стойкими нарушениями ритма и проводимости, стенозами клапанов, наличием СД 1 типа, тяжелым СД 2 типа, хроническими заболеваниями с выраженной функциональной недостаточностью органов, а также не подписавшие информированное согласие.

Диагноз ИМ устанавливали на основании Консенсуса по универсальному определению ИМ (2007). Наличие СН оценивали по классификации Killip (1967), в последующем — по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Диагноз ХИГМ подтверждали после осмотра ангионевролога до включения в исследование.

Всем пациентам перед включением в исследование и в динамике на 10-е сутки ИМ проводили ЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) (Sonos 2500, Hewlett Packard, США). Когнитивный статус оценивали на 2-е сутки и на 10–12 сутки ИМ с помощью нейропсихологической шкалы Mini-Mental State Examination и теста цифровой последовательности. На 5–6-е и 10–12-е сутки ИМ производили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Пациентов включали в исследование на 1–2-е сутки ИМ путем рандомизации методом конвертов на две группы. В контрольную группу (группу I) вошли 49 человек, получавших стандартную терапию, согласно существующим рекомендациям, в основную группу (группу II) — 133 пациента, которым в остром периоде ИМ вводился ЛС.

Участники сравниваемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-anamnestическим параметрам, поражению коронарного русла, реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (табл.).

По результатам ЦДС БЦА у всех пациентов толщина комплекса интима-медиа составила более 0,1 см. У 68 (37,3%) участников выявлялись стенозы внутренней сонной артерии, из них у 47 (25,8%) — односторонние, у 21 (11,5%) — двусторонние, во всех случаях степень стеноза не превышала 50%.

Различий по медикаментозной терапии между группами сравнения не было (рис. 1).

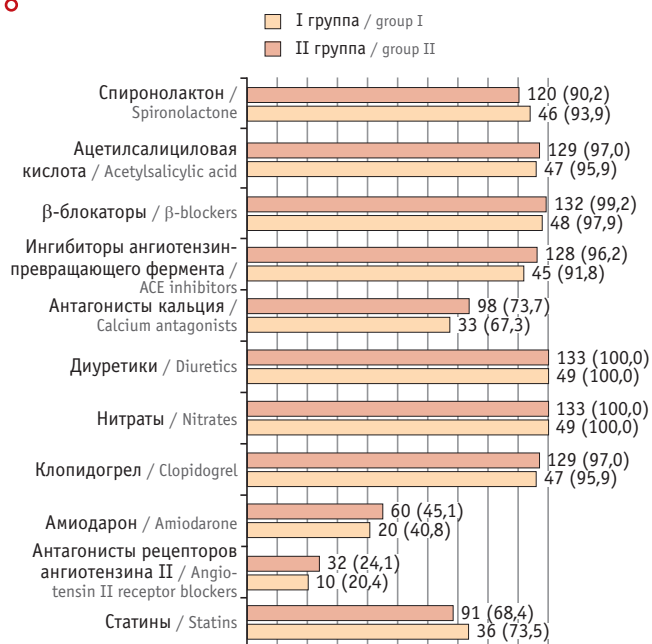
Инфузия ЛС пациентам основной группы проводилась на 1–2-е сутки ИМ в периферическую вену, согласно официальной инструкции: 10-минутный болюс из расчета 12 мкг/кг, затем инфузия с начальной скоростью введения 0,1 мкг/кг/мин.

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristics of patients

Показатели / Characteristics	Группа I / Group I (n = 49)	Группа II / Group II (n = 133)	P
Средний возраст, годы / Mean age, years, Me (Q25; Q75)	59,63 (52; 69)	60,66 (54; 69)	0,467
Мужчины / Males, n (%)	37 (75,5)	112 (84,2)	0,142
Класс по Killip / Killip category, n (%):			
II	33 (67,3)	95 (71,4)	0,358
III	16 (32,7)	38 (28,6)	0,588
Передний инфаркт миокарда / Anterior myocardial infarction, n (%)	25 (51,0)	87 (65,4)	0,55
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Q25; Q75)	38,20 (32; 42)	38,02 (31; 44)	0,678
Коронароангиография / Coronary angiography, n (%)	43 (87,8)	103 (77,4)	0,071
SYNTAX, баллы / SYNTAX, points, Me (Q25; Q75)	23,25 (18; 28,5)	24,28 (19; 31,5)	0,095
Чрескожное коронарное вмешательство / Percutaneous coronary intervention, n (%)	32 (65,3)	89 (66,9)	0,838
Тромболизис / Thrombolysis, n (%)	8 (16,3)	19 (14,3)	0,749
Стадии хронической ишемии головного мозга / Stages of chronic cerebral ischemia, n (%):			
I	10 (20,4)	28 (21,1)	0,924
II	33 (67,3)	89 (66,9)	0,644
III	6 (12,3)	16 (12,0)	0,968

Рис. 1. Медикаментозная терапия в контрольной (I) и основной (II) группах, n (%)

Fig. 1. Drug therapy in controls (I) and test (II) group, n (%)



При развитии гипотонии менее 100/70 мм рт. ст. скорость введения уменьшали до 0,05 мкг/кг/мин. Медиана продолжительности инфузии составила 17,3 (12,2; 47,4) часа, скорости инфузии — 0,088 (0,064; 0,092) мг/кг/мин.

Для статистической обработки материала применяли стандартный пакет программ Statistica 8.0 for Windows фирмы StartSoft (США) и IBM SRSS Statistics 20.0 (США). Проверка гипотезы о нормальности распределения значений количественных признаков осуществлялась с использова-

нием критерия Колмогорова — Смирнова. С учетом отсутствия нормальности распределения применялись методы непараметрической статистики, для описания количественных признаков — медиана (Me) и межквартильный размах (Q25; Q75).

Различие количественных параметров в независимых группах оценивали по критерию Манна — Уитни, динамику числовых параметров во времени — по критерию Вилкоксона. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты развития госпитальных осложнений не выявил различий между группами сравнения: 16 (32,7%) в группе I и 27 (20,3%) в группе II ($p = 0,063$). Умерли в стационаре 1 (2,0%) пациент в группе I и 4 (3%) в группе II ($p = 0,724$). Во всех случаях смерть наступила в подостром периоде ИМ в результате рецидива ИМ. Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) по прикроватному монитору зарегистрированы у 15 (30,6%) и 34 (25,6%) больных соответственно ($p = 0,738$). У 3 (6,1%) участников группы I и у 5 (3,8%) из группы II в остром периоде ИМ развилась фибрилляция желудочков ($p = 0,792$). Тромбоз стента возник у 1 (2,0%) человека в группе I и у 3 (2,2%) в группе II ($p = 0,621$).

Отмечены 10 (20,4%) случаев гипотонии в группе I и 31 (23,3%) в группе II ($p = 0,678$). Повторных эпизодов острой СН на стационарном этапе лечения ИМ не было ни у кого из пациентов. С учетом возможности развития гипокалиемии при применении ЛС была проанализирована частота случаев ее регистрации: 7 (14,3%) и 12 (9,0%) в группах I и II соответственно ($p = 0,304$).

Суточное мониторирование ЭКГ проведено 148 (81,3%) пациентам, 49 (100%) из группы I и 99 (74,4%) из группы II.

Значимые различия по частоте регистрации и видам нарушения ритма между группами не выявлены.

В обеих группах на ЭКГ чаще всего регистрировались наджелудочковая экстрасистолия — 41 (83,7%) и 71 (71,7%) — и желудочковая экстрасистолия (высоких градаций по Лауну) — 15 (30,6) и 34 (34,3%) случая в группах I и II соответственно. Пароксизмы фибрилляции предсердий были у 4 (8,2%) и у 6 (6,1%) пациентов групп I и II ($p = 0,403$).

Следует отметить, что медиана койко-дня в группе II оказалась существенно меньше, чем в группе I — 19,24 (17; 20) и 15,21 (12; 18) соответственно ($p = 0,001$), что можно связать с более полной коррекцией левожелудочковой недостаточности. Так, медиана ФВ ЛЖ перед выпиской у больных, получавших ЛС, составила 44,7% (38%; 48%), а в группе контроля — 39,34% (37%; 43%) ($p = 0,007$). Соответственно, и клиническая тяжесть СН перед выпиской, оцененная по результатам ТШХ, в группе II была меньше, а прирост дистанции ТШХ по сравнению с исходным значением — больше (рис. 2).

С учетом наличия ХИГМ проводилась оценка влияния ЛС на параметры экстракраниального кровотока методом ЦДС БЦА. На 10-е сутки ИМ по сравнению с исходными значениями отмечено увеличение диаметра внутренней сонной артерии (ВСА) на 13,1% ($p = 0,001$), максимальной скорости кровотока — на 14,2% ($p = 0,001$), средней скорости кровотока по ВСА — на 25,1% ($p = 0,001$), а также снижение индекса резистентности на 12% ($p = 0,001$). На 10-е сутки ИМ исследуемые параметры в группе I не изменились.

Когнитивные показатели в группе II после введения ЛС значительно улучшились как по сравнению с исходными показателями, так и по сравнению с результатами группы I (рис. 3). При включении в исследование значимых различий между группами не было ($p = 0,074$), полученные показатели соответствовали установленной степени ХИГМ (см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из инструкции к препарату следует, что основными побочными эффектами применения ЛС являются гипотония, ЖНР и гипокалиемия. Все эти состояния потенциально способны ухудшить прогноз при остром ИМ, особенно при низкой ФВ ЛЖ и проблемах с церебральным кровооток в условиях ХИГМ [4–6].

Как показали результаты проведенной работы, применение ЛС в исследуемой когорте больных не сопровождалось учащением случаев гипотонии, гипокалиемии и регистрации ЖНР, что свидетельствует в пользу гемодинамической и аритмической безопасности препарата в условиях коморбидной патологии. О клинической эффективности препарата говорят существенный прирост ФВ ЛЖ, повышение толерантности к физической нагрузке, что приводит к сокращению сроков стационарного лечения.

Использование ЛС при ИМ и сопутствующей ХИГМ может давать дополнительные преимущества, связанные с улучшением параметров церебрального кровотока, как показали результаты исследования. Улучшение церебральной перфузии после введения ЛС находит клиническое отражение в снижении когнитивного дефицита, что немаловажно с позиций прогноза дальнейшего течения заболевания. Можно предположить, что улучшение церебральной перфузии связано как с увеличением ФВ ЛЖ, так и с непосредственным влиянием ЛС на мозговой кровоток.

Рис. 2. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы в группах сравнения

Fig. 2. Dynamics of 6-minute walk test results in experimental groups

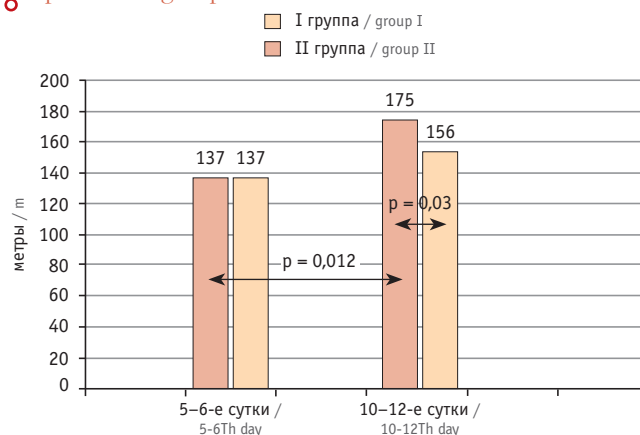
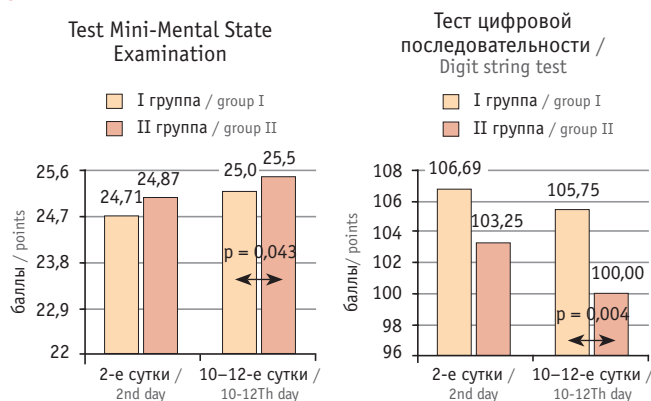


Рис. 3. Результаты когнитивных тестов в группах сравнения

Fig. 3. Cognitive test results in experimental groups



Известно, что ЛС вызывает вазодилатацию, в частности сосудов головного мозга, а также оптимизирует ауторегуляцию мозгового кровотока [13–15]. Существуют работы, показавшие, что применение инотропной стимуляции ЛС благоприятно влияет на количественные показатели церебральной недостаточности, в том числе у пожилых пациентов [17].

Полученные результаты позволяют предположить, что включение ЛС в схемы лечения систолической дисфункции при ИМ у пациентов с ХИГМ потенциально способно предупредить прогрессирование неврологического дефицита, что требует дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных данных следует, что применение левосимендана в качестве средства инотропной миокардиальной поддержки у пациентов с инфарктом миокарда, развившимся на фоне хронической ишемии головного мозга и осложненным левожелудочковой недостаточностью, является безопасным, гемодинамически и клинически эффективным и фармакоэкономически оправданным, поскольку позволяет снизить сроки стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(8): 98–103. [Boytsov S.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and possible mechanisms for its change. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(8): 98–103. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
2. Lam C.S.P., Gamble G.D., Ling L.H., Sim D. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur. Heart J.* 2018; 39(20): 1770–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy005
3. Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Козик В.А., Куимов А.Д. Выделение факторов риска летального исхода у больных с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 6. [Lozhkina N.G., Glebchenko E.A., Khasanova M.Kh., Kozik V.A., Kuimov A.D. Risk factors of the lethal outcome in patients with acute coronary syndrome on stationary stage. *Modern problems of science and education*. 2016; 6. (in Russian)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26026> (дата обращения — 15.05.2020).
4. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Шубин Л.Б., Климин П.Ф. Предикторы осложненного течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в госпитальном периоде. *Сердце*. 2016; 2(88): 104–10. [Mikhaylova Z.D., Shalenkova M.A., Shubin L.B., Klimin P.F. Predictors for complicated course of non-ST elevation coronary syndrome during in-hospital period. *Heart*. 2016; 2(88): 104–10. (in Russian)]. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2172
5. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Предикторы развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы после чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2018; 58(58): 20–8. [Mezhonov E.M., Vyalkina Yu.A., Vakulchik K.A., Shalaev S.V. Predictors of acute heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction of the electrocardiogram after PCI. *Cardiology*. 2018; 58(58): 20–8. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2493
6. Hou L., Gao C., Feng J., Chen Z.-F., Zhang J., Jiang Y.-J. et al. Prognostic factors for in-hospital and long-term survival in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Tohoku J. Exp. Med.* 2017; 242(1): 27–35. DOI: 10.1620/tjem.242.27
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Баграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2017; 1: 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Bagrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. *Clinical recommendations. Chronic heart failure*. *Heart Failure*. 2017; 1: 3–40. (in Russian)]. DOI: 10.18087/rhjf.2017.1.2346
8. Nieminen M.S., Buerke M., Cohen-Solal A., Costa S., Édes I., Erlikh A. et al. Role of levosimendan in the treatment of acute heart failure complicating the acute coronary syndrome: review and consensus of experts. *Int. J. Cardiol.* 2016; 218: 150–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.009
9. Maack C., Eschenhagen T., Hamdani N. Treatments targeting inotropy. *Eur. Heart J.* 2019; 40(44): 3626–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy600
10. Kivikko M., Pollesello P., Tarvasmäki T., Sarapohja T., Nieminen M.S., Harjola V.-P. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: sub-analysis of the Finnish patients. *Int. J. Cardiol.* 2016; 215: 26–31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.064
11. Pollesello P., Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 50(3): 257–63. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180986230
12. Sonntag S., Sundberg S., Lehtonen L.A., Kleber F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(12): 2177–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.052
13. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Greenberg B.H., Hausslein E., Hare J. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102(18): 2222–7. DOI: 10.1161/01.cir.102.18.2222
14. Еременко А.А., Рыбка М.М. Противоишемические и кардиопротекторные эффекты левосимендана. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 4: 27–33. [Eremenko A.A., Rybka M.M. Anti-ischemic and cardioprotective effects of levosimendan. *Annals of Critical Care*. 2016; 4: 27–33. (in Russian)]
15. Ломиворотов В.В., Бобошко В.А. Плейотропные эффекты левосимендана на сердце и другие органы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017; 21(2): 14–28. [Lomivorotov V.V., Boboshko V.A. Pleiotropic effects of levosimendan on the heart and other organs. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2017; 21(2): 14–28. (in Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-14-28
16. Roehl A.B., Zoremba N., Kipp M., Schiefer J., Goetzenich A., Bleilevens C. et al. The effects of levosimendan on brain metabolism during initial recovery from global transient ischaemia/hypoxia. *BMC Neurol.* 2012; 12: 81. DOI: 10.1186/1471-2377-12-81
17. Исаков Л.К., Синькова М.Н., Лебедева Н.Б., Тарасов Н.И., Ватутин М.К., Месяц Л.А. Пожилой пациент с осложненным инфарктом миокарда: акцент на инотропную стимуляцию и цитопroteкцию. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(6): 47–51. [Isakov L.K., Sinkova M.N., Lebedeva N.B., Tarasov N.I., Vatutin M.K., Mesyats L.A. An elderly patient with complicated myocardial infarction: focus on inotropic stimulation and cytoprotection. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016; 9(6): 47–51. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).47-51

Поступила / Received: 31.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.06.20