

Газизова Виктория Петровна

**Возможности использования левосимендана в предоперационной подготовке
больных с ишемической болезнью сердца и низкой фракцией выброса левого
желудочка**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Акчурин Ренат Сулейманович

Москва - 2020

Работа выполнена в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Акчурин Ренат Сулейманович

Официальные оппоненты

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗМ»

Кричевский Лев Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий 2 отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 2020г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «____» _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP	мозговой натрийуретический пептид
GLS	глобальный продольный стрейн
SI	индекс сферичности
TMAD	амплитуда смещения митрального кольца
АРА-II	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
ВЗЛ	венозный застой легких
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИИ	инотропный индекс
ИК	искусственное кровообращение
ИС	индекс сферичности
КДО	конечно-диастолический объем
КСО	конечно-систолический объем
КШ	коронарное шунтирование
Л	левосимендан
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерий
МРТ	магнитно - резонансная томография
НК	недостаточность кровообращения
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
СД	сахарный диабет
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СНСВ	синдром низкого сердечного выброса
Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ФВ	фракция выброса
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Длительное время полагали, что хирургическая реваскуляризация у больных с низкой ФВЛЖ не приводит к улучшению сократимости миокарда и клинического статуса больного, поэтому КШ у этих больных не было рекомендовано. Позже появились сообщения об эффективности КШ у больных с низкой сократимостью миокарда даже в отсутствии явного прироста ФВЛЖ после операции [Kim R.V. и соавт., 2000]. Важным этапом в эволюции взглядов на проблему хирургической реваскуляризации при ишемической кардиомиопатии явились результаты исследований STICH и STICHES [Velazquez E.J. и соавт., 2016; Jones R.H. и соавт., 2009], показавшие преимущество КШ в отдаленном периоде - 5 и 10 лет – после операции. В современных европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2018г) коронарное шунтирование у больных с ФВЛЖ \leq 35% и ХСН является показанным с уровнем доказательности 1B [Neumann F. и соавт., 2018]. Однако, несмотря на хорошие отдаленные результаты и высокий класс показаний к КШ у этой категории больных, окончательно нерешенной и дискуссионной остается проблема высокого риска периоперационной ОСН. Синдром низкого сердечного выброса - наиболее грозное периоперационное осложнение, которое значительно повышает летальность и ухудшает течение госпитального периода. Показано, что риск СНСВ тем выше, чем более выражены клинические проявления ХСН исходно, до операции [Островский Ю.П., 2007], что свидетельствует о важности оптимального лечения после принятия решения о КШ. Единого подхода к предоперационной подготовке больных высокого риска не существует; идет активный поиск оптимальных медикаментозных и немедикаментозных стратегий с целью улучшения ранних и отсроченных результатов операции [Мороз В.В. и соавт., 2010].

Существенная часть больных не получает хирургического лечения по причине неприемлемо высокого риска. А у тех, кто подвергся КШ без предшествующей подготовки, госпитальный послеоперационный период протекает с серьезными осложнениями и пролонгируется. Наш опыт свидетельствует о том, что не только качество хирургии, но и качество предоперационной медикаментозной подготовки позволяет снизить риск вмешательства и улучшить результаты. В нашем отделе все кандидаты на КШ с низкой ФВЛЖ в обязательном порядке получают стандартную

терапию, направленную на компенсацию ХСН, включающую в себя иАПФ/АРА-II, АМКР, бета-адреноблокатор, диуретик; длительность такого лечения составляет не менее 1 месяца. Эффективность терапии и дата операции определяются кардиологом по основным клиническим признакам. Основная цель такого подхода – подача больного в операционную только после достижения максимально возможной компенсации ХСН.

Терапия стандартными препаратами лечения ХСН не всегда позволяет добиться максимальной компенсации СН до операции. В таких случаях возможно применение инотропных препаратов и/или ВАБК непосредственно перед началом вмешательства. И та, и другая стратегия имеет свои оборотные стороны и ограничения в кардиохирургии: известно, что длительное применение инотропных препаратов увеличивает смертность, а применение ВАБК требует дополнительной антикоагуляции. Поиск наименее инвазивного и наиболее безопасного периоперационного инотропного воздействия остается предметом исследований.

С конца 90-х гг. изучается эффективность кальциевого сенситизатора левосимендана - препарата, способного улучшить гемодинамические показатели при кардиохирургических вмешательствах. Л описан как препарат, обладающий положительным инотропным, кардиопротективным и вазодилатирующим действием. С 2010 года проводятся клинические исследования, направленные на изучение именно периоперационной эффективности препарата у больных со сниженной ФВЛЖ; получены обнадеживающие результаты [Пасюга В.В. и соавт., 2016]. На основании результатов этих исследований европейскими экспертами был составлен согласительный документ, рекомендуемый Л для предоперационного использования больным с низкой ФВЛЖ. Однако доказательная база, необходимая для подтверждения явной пользы препарата в данной клинической ситуации, все еще мала: исследования немногочисленны, включают небольшие группы больных (от 10 до 60) и все еще являются разнородными. Существует явная потребность в дальнейшем накоплении данных, касающихся возможности и деталей использования препарата как компонента предоперационной подготовки больных ИБС с низкой ФВЛЖ.

Данная работа предпринята с целью определения факторов, ассоциированных с периоперационной ОСН, определения тактики дооперационной диагностики и медикаментозной подготовки больных с низкой сократительной функцией ЛЖ и разной степенью компенсации СН. Приняв во внимание результаты уже проведенных исследований, а также собственный опыт успешного применения Л в предоперационной подготовке и послеоперационном ведении больных с СН, мы сделали предположение о возможной пользе препарата при его плановом предоперационном введении кандидатам на КШ с низкой ФВЛЖ, не достигшим компенсации СН на длительной оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

Цель исследования: разработать тактику дооперационной диагностики и медикаментозной подготовки у кандидатов на коронарное шунтирование с $ФВЛЖ \leq 35\%$ и различной тяжестью ХСН, определить место левосимендана в предоперационной подготовке этих больных.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы, ассоциированные с риском развития ОСН в раннем послеоперационном периоде, у больных ИБС с исходно низкой ФВЛЖ.

2. Изучить, оказывает ли левосимендан, дополненный к предоперационной медикаментозной терапии ХСН у больных с $ФВЛЖ \leq 35\%$, не достигших компенсации СН, положительное влияние на предоперационные параметры и госпитальные результаты коронарного шунтирования.

3. Оценить динамику параметров эхокардиографии, отражающих сократимость, геометрию и деформацию ЛЖ: фракции выброса левого желудочка, конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ в 2D и 3D-режимах, глобального продольного стрейна, амплитуды смещения митрального кольца, индекса сферичности ЛЖ после введения левосимендана и в раннем периоде после реваскуляризации.

Научная новизна. Впервые показано, что в группе кандидатов на коронарное шунтирование с многососудистой коронарной болезнью, $ФВЛЖ \leq 35\%$ и доказанным жизнеспособным миокардом, клинический признак некомпенсированной перед операцией хронической сердечной недостаточности, определенный как комбинация

сохраняющихся ортопноэ и венозного застоя легких, является фактором, достоверно ассоциированным с периоперационной острой сердечной недостаточностью.

Впервые эффективность предоперационной подготовки левосименданом была показана в строго отобранной группе больных ишемической болезнью сердца и $\text{ФВЛЖ} \leq 35\%$, с показаниями к коронарному шунтированию и некомпенсированной, несмотря на длительную оптимальную терапию, ХСН. Показано, что статистически значимо эффект левосимендана проявляется в снижении предоперационного уровня BNP, систолического давления в легочной артерии, умеренном увеличении ФВЛЖ в 2D режиме. Также отмечена тенденция к улучшению глобального продольного стрейна, увеличению фракции выброса левого желудочка и уменьшению конечно-диастолического объема ЛЖ и конечно-систолического объема ЛЖ, измеренных в 3D режиме.

Впервые было показано, что к концу госпитального послеоперационного периода у пациентов с компенсированной и некомпенсированной ХСН статистически значимыми были прирост фракции выброса левого желудочка и уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ и конечно-систолического объема ЛЖ; такие параметры ремоделирования ЛЖ, как амплитуда смещения митрального кольца, индекс сферичности, глобальный продольный стрейн не имели статистически значимой динамики.

Практическая значимость:

1. Показана необходимость дооперационной диагностики, включающей в себя оценку клинических признаков, характеризующих степень компенсации СН – наличие/отсутствие ортопноэ и рентгенологически определяемого венозного застоя легких у кандидатов на коронарное шунтирование с низкой ФВЛЖ.

2. Определена эффективность разработанной тактики предоперационной медикаментозной подготовки у тех больных, у которых клинические признаки некомпенсированной ХСН сохраняются, несмотря на длительное проведение оптимальной медикаментозной терапии.

3. Показано отсутствие динамики эхокардиографических параметров ремоделирования ЛЖ - амплитуды смещения митрального кольца, индекса сферичности, глобального продольного стрейна у больных с низкой ФВЛЖ к концу

госпитального периода после коронарного шунтирования, что свидетельствует о нецелесообразности такой ранней оценки параметров ремоделирования ЛЖ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинические признаки некомпенсированной до операции ХСН: ортопноэ и определенный рентгенологически венозный застой легких являются факторами, достоверно ассоциированными с высоким риском развития периоперационной ОСН у больных с низкой ФВЛЖ.

2. Введение левосимендана за 2-3 суток до операции в виде непрерывной инфузии больным с некомпенсированной ХСН снижает частоту периоперационной ОСН и улучшает течение раннего послеоперационного периода.

3. Оценка параметров ремоделирования ЛЖ (амплитуды смещения митрального кольца, индекса сферичности, глобального продольного стрейна) к концу госпитального периода после КШ не показала значимой динамики; целесообразность такой ранней оценки этих показателей вызывает сомнение.

Внедрение результатов в практику. Результаты, полученные в работе, помогли создать протокол дооперационной диагностики и медикаментозной подготовки кандидатов на КШ с ИБС, тяжелой стенокардией напряжения, многососудистым поражением коронарных артерий, $ФВЛЖ \leq 35\%$ и разной степенью компенсации ХСН до операции. Данная методика внедрена в практическую работу отдела сердечно - сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация результатов. Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России **17 февраля 2020** года (протокол № 1). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации доложены на XXIII Всероссийский съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017г), I Российско-Китайском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2018г), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции (Москва, 2019г), Российском конгрессе по сердечной

недостаточности (Москва, 2018г), ESC Heart Failure (Вена, 2018), ESC Heart Failure (Афины, 2019г), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы в кардиологии» (Москва, 2019г), Российском конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019г).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 101 странице, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 91 источник. Диссертация содержит 8 таблиц, 33 рисунка и 1 схему.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследовано 82 пациента с стенокардией напряжения 2-4 функционального класса, многососудистым поражением коронарных артерий, обширным постинфарктным рубцом, ФВЛЖ \leq 35% и доказанным жизнеспособным миокардом, которым выполнено КШ в условиях ИК с 2013 по 2018гг. Все пациенты до операции получали длительную оптимальную стандартную терапию ХСН: иАПФ/АРА-II, АМКР, бета-адреноблокатор, петлевой диуретик.

Критерии включения в исследование:

1. Стенокардия напряжения II-IV функционального класса
2. Многососудистое поражение коронарного русла
3. Рубцовое поражение миокарда ЛЖ различной локализации, доказанный жизнеспособный миокард, ФВЛЖ \leq 35%
4. Хроническая сердечная недостаточность

Критерии исключения из исследования:

1. Нестабильная стенокардия
2. Давность инфаркта миокарда менее 3-х месяцев
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз
4. Наличие кардиовертера – дефибриллятора, CRT, электрокардиостимулятора
5. Отказ пациента от последующих контрольных исследований

Первая, ретроспективная часть исследования: выявление факторов, ассоциированных с периоперационной ОСН

Первый этап исследования - ретроспективный; включал в себя 39 пациентов, которым КШ выполнялось в период 2013-2016гг. У этой категории больных определяли, какие предоперационные клинические и инструментальные данные служат факторами, ассоциированными с развитием неблагоприятного исхода операции и, прежде всего, присутствует ли среди этих факторов некомпенсированная ХСН. С учетом малого числа больных и нулевой смертности, за неблагоприятный исход приняли развитие периоперационной ОСН; ее критериями были высокий (≥ 10) ИИ к концу операции и длительная (более 48 часов) инотропная поддержка. Таким образом, при проведении анализа за комбинированную конечную точку неблагоприятного исхода принято сочетание этих двух параметров. В качестве факторов, ассоциированных с периоперационной ОСН рассматривались следующие: мужской пол, возраст старше 65 лет, СД 2 типа, стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$, СДЛА > 30 мм рт. ст., постоянная форма МА, пробежки желудочковой тахикардии, ФВЛЖ $\leq 30\%$, а также комбинированный клинический признак, отражающий некомпенсированную ХСН – ортопноэ в сочетании с подтвержденным рентгенологически ВЗЛ. С учетом того, что в период с 2013-2016гг определение уровня ВNP выполнялось лишь у очень небольшой части больных, этот показатель не был включен в анализ.

Вторая, проспективная часть исследования: сравнение исхода операции и течения раннего послеоперационного периода у больных с компенсированной и некомпенсированной ХСН

Во вторую, проспективную, часть исследования было включено 43 пациента, которым КШ выполнялось в период 2016-2018гг. Все кандидаты на КШ тщательно готовились к операции: назначалась стандартная терапия, направленная на компенсацию ХСН, которую они получали минимум 1 месяц до операции. Терапия включала в себя иАПФ (эналаприл в средней дозировке 6.25 ± 4.5 мг, периндоприл в средней дозировке 4.45 ± 3.1 мг, лизиноприл в средней дозировке 8 ± 5 мг либо антагонист рецепторов ангиотензина II - лозартан в средней дозе 55 ± 27 мг при непереносимости иАПФ), АМКР (верошпирон в средней дозе 50 ± 13 мг), бета-адреноблокатор (бисопролол в средней дозе 5 ± 2 мг), петлевой диуретик (торасемид в

средней дозе 12 ± 3 мг, либо фуросемид в средней дозе 30 ± 15 мг). Всем пациентам назначались оптимальные дозы препаратов. Непосредственно перед операцией, проводилась клиническая, лабораторно-инструментальная оценка эффективности терапии у этих больных: сбор жалоб, Т6МХ, рентгенография органов грудной клетки (наличие венозного застоя в малом круге кровообращения), определение уровня BNP на иммунолюминесцентном анализаторе Architect i1000 Abbott (USA) с диапазоном измерений 20-1000 пг/мл, повторная ЭхоКГ.

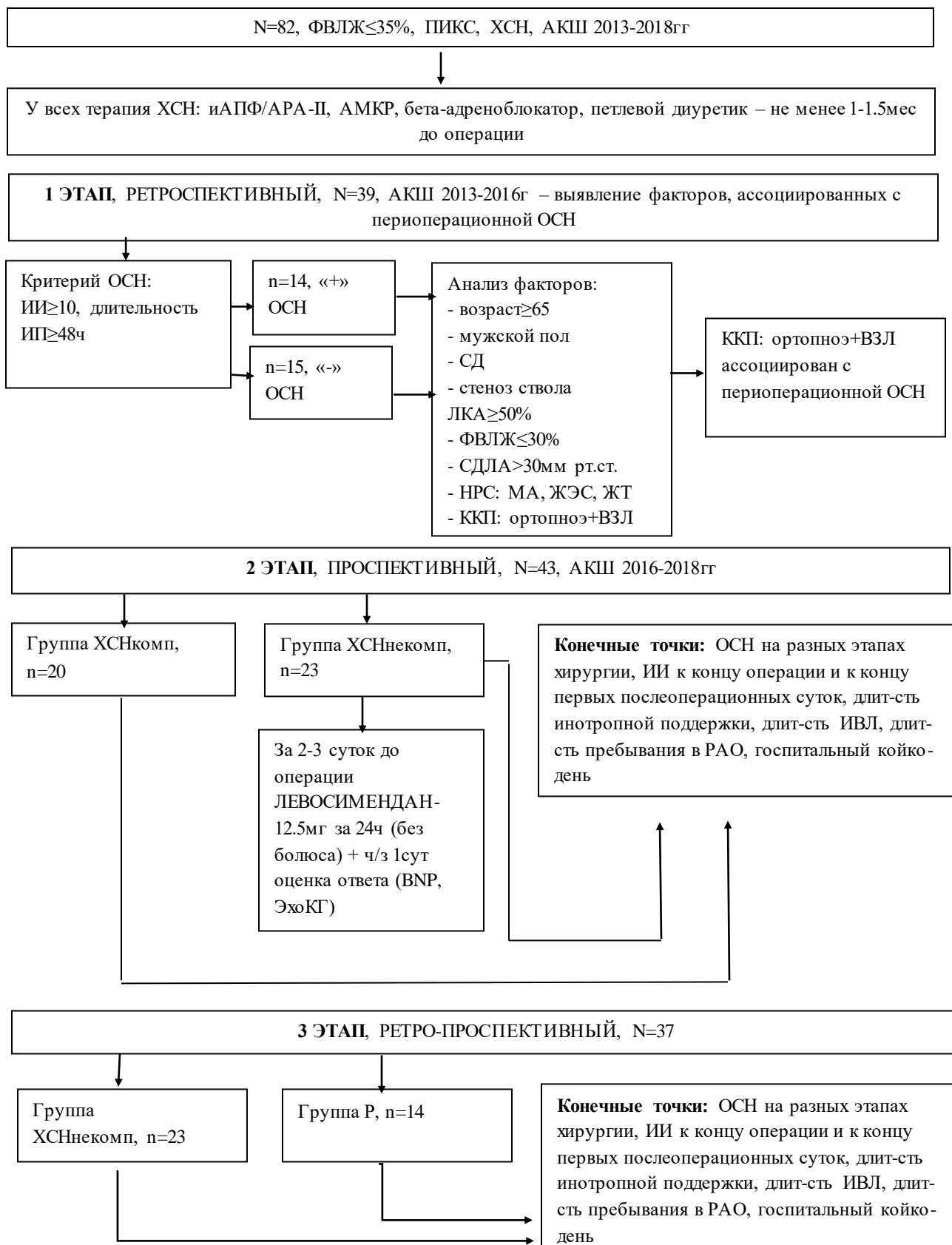
У части пациентов, несмотря на длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН, сохранялись венозный застой в малом круге и/или ортопноэ; они были классифицированы как больные с клинически некомпенсированной ХСН (группа ХСНнекомп, n=23); у остальных эти признаки отсутствовали и они составили группу больных с компенсированной ХСН (группа ХСНкомп, n=20). С учетом худшего прогноза в схему предоперационной медикаментозной подготовки больных с некомпенсированной ХСН было включено введение за 2-3 суток до операции Л. Введение препарата осуществлялось в палате интенсивной терапии под контролем прикроватного мониторирования ЭКГ и АД, диуреза. Препарат вводился в виде 24-часовой инфузии со скоростью введения 0,05-0,1 мг/кг/мин в суммарной дозе 12,5 мг. Болюсное введение не использовали, зная, что препарат обладает дозозависимым действием и, что именно при болюсном введении развиваются основные побочные эффекты – гипотония и желудочковые нарушения ритма сердца. Данный временной интервал введения Л выбран с учетом знаний о максимуме действия препарата (через 48-72 часа от окончания инфузии) и возможности прооперировать больного в эти сроки; он также обусловлен необходимостью иметь время для оценки ответа на его введение. При выбранном способе введения препарата, нами не было отмечено ни аллергических реакций, ни гемодинамически значимых нарушений ритма сердца. В трех случаях развилась гипотония (АД = 90/60 мм рт. ст.), скорректированная только скоростью введения Л. Через сутки после окончания инфузии препарата оценивался ответ на введение: клинический статус больного, параметры ЭхоКГ (ФВЛЖ, КДО и КСО ЛЖ в 2D и 3D режимах, СДЛА, амплитуда смещения митрального кольца, индекс сферичности, глобальный продольный стрейн), уровень BNP.

Конечные точки: развитие ОСН на разных этапах хирургии (определяемой согласно классификации периоперационной ОСН [36]), ИИ к концу операции и к концу первых послеоперационных суток, длительность инотропной поддержки, длительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ, госпитальный койко-день.

Третья, ретро-проспективная часть исследования: сравнение исхода операции у больных с некомпенсированной ХСН, получивших и не получивших дооперационное введение левосимендана

Для подтверждения возможного позитивного эффекта Л при включении его в предоперационную подготовку больных с некомпенсированной ХСН был предпринят заключительный, третий этап исследования. Проведен сравнительный анализ исхода операции и течения раннего послеоперационного периода только среди больных с наличием дооперационных признаков некомпенсированной ХСН, одним из которых был введен Л, другим - нет. Первые представлены больными группы ХСНнекомп проспективного исследования (группа ХСНнекомп, n=23), вторые - только той частью больных ретроспективного исследования, у которых перед операцией сохранялись ортопноэ и ВЗЛ (группа Р, n=14). Использовались те же конечные точки, что и на втором этапе.

Дизайн исследования



Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. В первой части исследования оценку связи между факторами риска и комбинированной конечной точкой плохого исхода (ИИ к концу операции ≥ 10 , длительность инотропной поддержки более 48ч) проводили с помощью вычисления отношения шансов с использованием метода бинарной логистической регрессии. Оценка количественных критериев групп проводилась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Те показатели, которые отличались от нормального распределения, представлены в виде медианы с 25% и 75% межквартильным перцентилем. Параметры, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде $M \pm SD$. Для сравнения частот качественных признаков применяли непараметрический двухсторонний точный критерий Фишера. Во второй части исследования внутригрупповая динамика параметров ЭхоКГ и VNP оценивалась при помощи критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты первого, ретроспективного этапа исследования

В ретроспективную группу вошло 39 пациентов с ИБС, многососудистой коронарной болезнью, ПИКС, жизнеспособным миокардом и ФВЛЖ $\leq 35\%$, которым КШ выполнено в период 2013-2016гг. 22 пациента достигли комбинированной конечной точки (ИИ к концу операции ≥ 10 , длительность инотропной поддержки более 48 часов), что отражало развитие периоперационной ОСН; у 17 пациентов конечная точка не была достигнута.

Анализ выбранных нами и перечисленных выше факторов показал, что статистически значимое прямое влияние на развитие периоперационной ОСН оказывал только комбинированный клинический признак: определенный рентгенологически ВЗЛ в сочетании с ортопноэ (ОШ = 1.9, [ДИ 95% 1.013-3.667]), $p=0.04$). Анализ подтвердил предположение о том, что наличие некомпенсированной ХСН является фактором, достоверно ассоциированным с развитием конечной точки неблагоприятного исхода операции «табл. 1»

Анализ взаимосвязи между факторами и комбинированной конечной точкой (ИИ \geq 10, длительность инотропной поддержки \geq 48ч)

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Комбинированный признак: ортопноэ+ВЗЛ	1.9	1.013-3.667	0.04
Мужской пол	0.16	0.017-1.546	0.1
Возраст \geq 65лет	1.37	0.352-5.330	0.6
Столовое поражение КА	1.21	0.282-5.256	0.8
СДЛА $>$ 30 мм рт. ст	2.50	0.682-9.164	0.1
СД 2 типа	2.20	0.352-5.330	0.6
Постоянная форма мерцательной аритмии	4.26	0.191-95.0	0.3
Желудочковая тахикардия	3.50	0.622-19.67	0.1
ФВЛЖ \leq 30%	0.72	0.152-3.432	0.07

Примечание: Значимость различий ($p < 0.05$), ВЗЛ – венозный застой легких, КА – коронарная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СД – сахарный диабет, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Результаты второго, проспективного этапа исследования

В эту часть исследования включено 43 пациента с ИБС, многососудистой коронарной болезнью, ПИКС, жизнеспособным миокардом и ФВЛЖ \leq 35%, которым КШ выполнено в период 2016-2018гг. Оценку жизнеспособного миокарда проводили при помощи МРТ сердца с гадолинием. По основным исходным клиническим данным группы были сопоставимы. В группе больных с признаками некомпенсированной ХСН (группа ХСНнекомп) отмечались значимо более высокий уровень ВПР и меньшая дистанция Т6МХ. Дооперационная характеристика больных представлена в «табл. 2, 3».

Таблица 2

Клиническая характеристика больных проспективной части исследования

Показатель	Группа ХСНнекомп, n=23	Группа ХСНкомп, n=20	p
Возраст, лет	60±6	64±8	0.05
Мужчины	20 (91%)	17 (85%)	0.6
ИМТ	29±4	28±3	0.5
ФК стенокардии, n			
II	4 (17%)	4 (20%)	0.7
III	16 (70%)	13 (65%)	0.7
IV	3 (13%)	3 (15%)	0.1
Т6МХ, м	237±36	331±44	0.03
BNP, пг/мл	284 [163;598]	150 [112;210]	0.04
Сахарный диабет, n	8 (35%)	6 (30%)	0.75
Стеноз ствола ЛКА, n	7 (30%)	7 (35%)	0.75
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин	73±25	69±28	0.77
МА, n	2 (9%)	2 (10%)	1.00
ЖТ, n	7 (30%)	1 (5%)	0.05

Примечание: Значимость различий ($p < 0.05$), ИМТ- индекс массы тела, Т6МХ- тест с 6-минутной ходьбой, BNP – натрийуретический пептид В-типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МА – мерцательная аритмия, ЖТ – желудочковая тахикардия. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа), возраст, ИМТ, Т6МХ и СКФ в виде $M \pm SD$, BNP в виде медианы [верхний; нижний квартиль].

Таблица 3

Дооперационные ЭхоКГ параметры

Показатель	Группа ХСНнекомп, n=23	Группа ХСНкомп, n=20	p
ФВЛЖ 2D, %	31±4	34±1	0.1
ФВЛЖ 3D, %	26±6	32±2	0.007
2D:			
КДО ЛЖ, мм	214 [180;260]	160 [152;210]	0.05
КСО ЛЖ, мм	153 [110;185]	101 [90;110]	0.03
3D:			
КДО ЛЖ, мм	196 [162;236]	165 [153;176]	0.3
КСО ЛЖ, мм	155 [111;182]	114 [101;116]	0.1
СДЛА, мм рт.ст.	35 [25;41]	30 [25;32]	0.2
GLS, %	-9.6 [-13.6;-8.1]	-14.3 [-14.4;-11.2]	0.02
TMAD, мм	5.7 [3.6;8.3]	7.6 [7.4;10.0]	0.2
ИС	1.6 (1.5;1.7)	1.6 (1.5;1.6)	0.6

Примечание: Значимость различий ($p < 0.05$), ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечно – диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ - конечно – систолический объем левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – глобальный продольный strain, TMAD – амплитуда смещения митрального кольца, ИС – индекс сферичности. Данные представлены в виде медианы [верхний; нижний квартиль], ФВЛЖ в виде $M \pm SD$.

Оценка ответа на левосимендан

Через 1 сутки после введения Л у пациентов группы ХСНнекомп статистически значимыми были снижение уровня ВНР с 284 (163;598) до 139 (71;226) пг/мл, $p=0.03$, прирост ФВЛЖ, измеренной в 2D режиме, с $31\pm 4\%$ до $32\pm 5\%$, $p=0.05$, снижение уровня СДЛА с 35 (25;41) до 26 (21;39) мм рт. ст, $p=0.01$, «см. рис. 1, 2, 3». Во всех случаях отмечено клиническое улучшение в виде уменьшения одышки.

Рис. 1. Динамика ВНР после введения Л

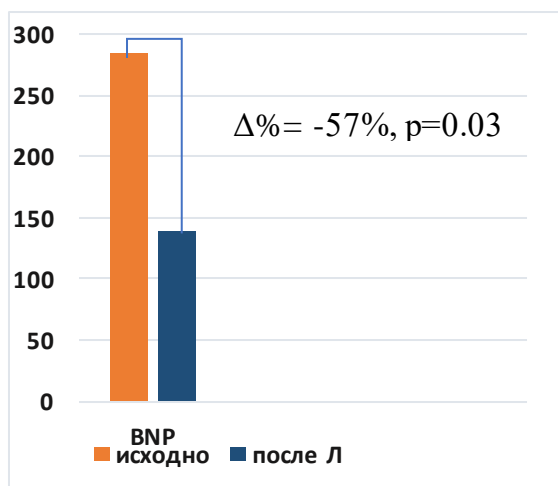


Рис. 2. Динамика СДЛА после введения Л

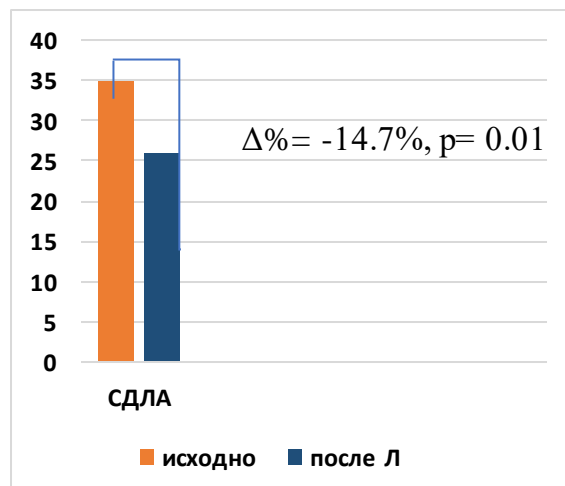
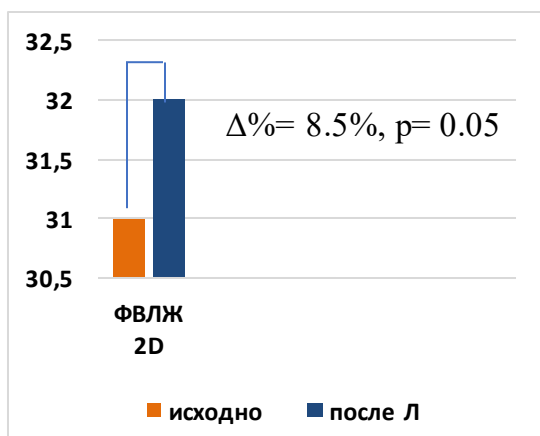


Рис. 3. Динамика ФВЛЖ в 3D после введения Л



Тенденцию к достоверной динамике через 1 сутки после введения Л ($p\leq 0.1$) имели такие показатели, как ФВЛЖ (от $26\pm 6\%$ до $29\pm 7\%$), КДО ЛЖ (от 196 (162;236) до 167 (138;192) мл), КСО ЛЖ (от 155 (111;182) до 121 (109;146) мл), измеренные в 3D режиме, а также глобальный продольный стрейн (от -9.6 (-13.6; -8.1) до -10.3 (-12.4; -9.1)).

Ни у одного больного не была зарегистрирована госпитальная летальность. Анализ конечных точек (ОСН на разных этапах хирургии, ИИ к концу операции и к концу 1-х суток после операции, длительность инотропной поддержки, длительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ, госпитальный койко-день) показал различие лишь по значению ИИ к моменту окончания операции: оно было статистически значимо выше у более тяжелой группы больных с исходными признаками некомпенсированной ХСН и получивших Л ($p=0.03$). Однако, несмотря на это, развернутой картины ОСН при отлучении от ИК у этих больных не отмечено. По основным же параметрам, отражающим течение раннего послеоперационного и госпитального периодов, группы не отличались. Частота развития ОСН была одинаковой в двух группах; основным ее проявлением была стойкая зависимость от инотропов. Ни одному больному не потребовалась механическая поддержка кровообращения. Данные госпитальных результатов представлены в «табл. 4».

Таблица 4

Госпитальные результаты проспективной части исследования

Показатель	Группа ХСНнекомп, n=23	Группа ХСНкомп, n=20	p
ОСН, n			
прекардиотомная при отлучении от ИК	5 (22%) 0	2 (10%) 0	0.2
посткардиотомная	12 (52%)	8 (40%)	0.5
ИИ к концу операции	5 [5;10]	5 [4;5]	0.03
ИИ к концу 24 часов	4.5 [4;8]	3.0 [0;7]	0.2
Длительность инотропной поддержки, ч	68 [19;113]	68 [2;120]	0.9
Длительность ИВЛ, ч	8 [6;18]	7.5 [6;16]	0.8
Пребывание в ОРИТ, ч	45 [45;48]	44.5 [44;48]	0.6
Госпитальный койко-день	9 [7;10]	9.5 [7;11]	0.4
МА, n	2 (9%)	5 (25%)	0.7
ЖТ, n	2 (9%)	1 (5%)	1
Время ИК, мин	120±32	113±24	0.4
Время ИМ, мин	75±16	75±17	0.5
кол-во шунтов, n	3.8±1.0	3.5±1.0	0.6

Примечание: Значимость различий ($p<0.05$), ИИ -инотропный индекс, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии, МА – мерцательная аритмия, ИК – искусственное кровообращение, ИМ – ишемия миокарда. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа), медианы [верхний; нижний квартиль], время ИК, время ИМ, кол-во шунтов представлены в виде $M\pm SD$.

В группе ХСНнекомп отмечено статистически значимое послеоперационное изменение параметров ЭхоКГ, измеренных в 2D режиме: к моменту выписки из стационара по сравнению с дооперационными данными отмечено уменьшение КДО ЛЖ с 214 (180;260) до 199 (189;252) мл, $p= 0.04$ и КСО ЛЖ с 153 (110;185) до 126 (121;179) мл, $p= 0.007$; имела тенденцию к приросту ФВЛЖ - с $31\pm 4\%$ до $36\pm 7\%$, $p= 0.07$ «рис. 4».

В группе ХСНкомп статистически значимо увеличилась только ФВЛЖ, измеренная в 2D режиме - с $34\pm 1\%$ до $40\pm 5\%$, $p= 0.002$ «рис. 5».

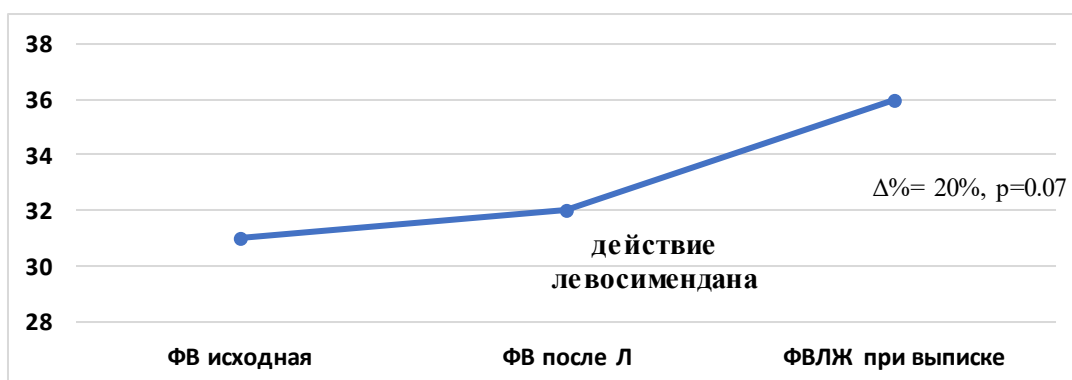


Рис. 4. Динамика ФВЛЖ в 2D режиме в группе ХСНнекомп

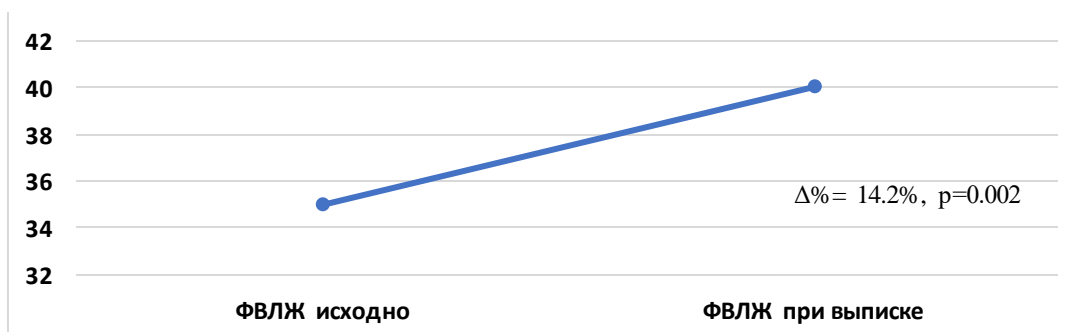


Рис. 5. Динамика ФВЛЖ в 2D режиме в группе ХСНкомп

При межгрупповом сравнении параметров ЭхоКГ, выполненного при выписке из стационара, отмечена тенденция к достоверным различиям по ФВЛЖ ($36\pm 7\%$ в группе ХСНнекомп против $40\pm 5\%$ в группе ХСНкомп, $p=0.1$) и достоверные различия по объемным характеристикам ЛЖ, измеренным в 2D режиме: КДО - 199 (189;252) мл в группе ХСНнекомп против 156 (150;176) мл в группе ХСНкомп, $p= 0.01$; КСО - 126 (121;179) мл в группе ХСНнекомп против 99 (84;104) мл в группе ХСНкомп, $p=0.01$. Мы отметили, что на фоне явной положительной динамики параметров

ЭхоКГ в обеих группах различия между группами, имевшие место до операции, сохранились.

Параметры ЭхоКГ, отражающие деформацию ЛЖ (амплитуда смещения митрального кольца, индекс сферичности, глобальный продольный стрейн) на данном временном интервале не показали значимых изменений.

Результаты третьего этапа (проспективное исследование с ретроспективным контролем)

Группы были сопоставимы по основным клиническим и инструментальным данным.

Сравнительный анализ двух групп больных с дооперационными признаками некомпенсированной ХСН показал менее осложненное и менее пролонгированное течение раннего послеоперационного и госпитального периодов у больных, получивших Л. У этих больных статистически значимо меньшими были ИИ, длительность инотропной поддержки, время пребывания в ОРИТ и госпитальный койко-день. ОСН прекардиотомная и при отлучении от ИК встречались одинаково часто. Не можем не отметить выявленную тенденцию ($p=0.1$) к более частому развитию чрезвычайно важной конечной точки - ОСН при отлучении от ИК (т.н. перфузионной ОСН) - в ретроспективной группе больных с некомпенсированной ХСН, получавших до операции только стандартную медикаментозную терапию СН. Посткардиотомная ОСН достоверно чаще встречалась у больных ретроспективной группы ($p=0.002$). Данные представлены в «табл. 5».

Госпитальные результаты третьего этапа исследования

Показатель	Группа ХСНнекомп, n=23	Группа Р, n=14	р
ОСН, n			
прекардиотомная	5 (22%)	1 (7%)	0.3
при отлучении от ИК	0	2 (14%)	0.1
посткардиотомная	12 (52%)	14 (100%)	0.002
ИИ к концу операции	5 [5;10]	10 [8;13]	0.008
ИИ к концу 24 часов	4.5 [4;8]	10.0 [8;12]	0.0008
Длительность инотропной поддержки, ч	68 [19;113]	91 [14;120]	0.008
Длительность ИВЛ, ч	8 [6;18]	7 [6;26]	0.7
Пребывание в ОРИТ, ч	45 [45;48]	72 [46;108]	0.009
Госпитальный койко-день	9 [7;10]	12 [10;14]	0.001
Время ИК, мин	119 (102;134)	121 (116;155)	0.4
Время ИМ, мин	76 (68;82)	78 (70;88)	0.6
Кол-во шунтов, n	4.0 (3.0;4.8)	4.0 (4.0;4.1)	0.7
ЖТ, n	2 (9%)	3 (22%)	0.3
МА, n	5 (22%)	7 (50%)	0.1

Примечание: Значимость различий ($p < 0.05$), ИИ - инотропный индекс, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии, МА – мерцательная аритмия, ИК – искусственное кровообращение, ИМ – ишемия миокарда. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (% от общего числа), медианы [верхний; нижний квартиль], время ИК, время ИМ, кол-во шунтов представлены в виде $M \pm SD$.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС с низкой ФВЛЖ клинически некомпенсированная в предоперационном периоде ХСН (наличие ортопноэ + венозный застой легких) ассоциирована с развитием периоперационной ОСН.

2. Включение левосимендана в предоперационную медикаментозную подготовку больных с низкой ФВЛЖ, не достигших компенсации ХСН на оптимальной медикаментозной терапии, улучшает госпитальные результаты КШ: они становятся сопоставимыми с таковыми у больных, оперированных в состоянии клинической компенсации. Инфузия левосимендана улучшает предоперационные клинические параметры: через сутки после введения отмечены снижение уровня BNP ($p=0.03$), прирост ФВЛЖ, измеренной в 2D режиме ($p=0.05$) и снижение уровня СДЛА ($p=0.01$).

3. В раннем периоде после хирургической реваскуляризации отмечена положительная динамика ФВ и объемных показателей левого желудочка (КДО и КСО), измеренных в 2D режиме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дооперационная диагностика кандидатов на КШ с низкой ФВЛЖ должна включать в себя оценку клинических признаков, характеризующих степень компенсации СН – рентгенологически выявляемого венозного застоя легких и наличие/отсутствие ортопноэ. Эти признаки ассоциируются с худшим прогнозом операции, поэтому при их наличии следует рассмотреть вопрос об усилении предоперационной медикаментозной подготовки.

2. Тем больным, у кого на оптимально стандартной терапии сохраняются клинические признаки некомпенсированной ХСН, целесообразно предоперационное введение левосимендана (непрерывная 24-часовая инфузия 12.5мг, без болюса, за 2-3 суток до операции); такая стратегия снижает риск периоперационной ОСН и улучшает течение госпитального послеоперационного периода.

4. Оценка параметров ремоделирования ЛЖ: амплитуда смещения митрального кольца, индекс сферичности, глобальный продольный стрейн в раннем послеоперационном периоде нецелесообразна.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акчури Р.С., Власова Э.Е., **Баркар В.П.**, Дзыбинская Е.В. Эффективность левосимендана в комплексной терапии острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Российский национальный конгресс кардиологов 2017. Материалы конгресса, с. 1136

2. Vlasova E., **Gazizova V.**, Dzybinskaya E., Kheymets G., Akchurin R. Preoperative levosimendan improves outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with poor left ventricular function: cardiologist's opinion. European Journal of Heart Failure Supplements 2018, 20 (Suppl.S1), p. 321.

3. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Акчури Р.С. Течение раннего послеоперационного периода после коронарного шунтирования у пациентов

с низкой фракцией выброса левого желудочка; влияние левосимендана. Конгресс Сердечная недостаточность 2018, Материалы конгресса.

4. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Грамович В.В., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Госпитальные результаты коронарного шунтирования и течение раннего послеоперационного периода у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка: аргументы в пользу предоперационной подготовки левосименданом. Кардиологический вестник 2019г, №4, том XIV, с. 53-58.

5. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Ильина Л.Н., Галяутдинов Д.М., Васильев В. П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Коронарное шунтирование у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка, получивших предоперационную медикаментозную подготовку для компенсации хронической сердечной недостаточности. Евразийский конгресс кардиологов 2019. Материалы конгресса, с. 344.

6. **Gazizova V.**, Vlasova E., Dzybinskaya E., Galyautdinov D., Shiryaev A., Akchurin R. In-hospital results of Coronary Artery Bypass Grafting in patients with low left ventricular ejection fraction: focus on preoperative medical prepare, experience in the use of levosimendan. European Journal of Heart Failure (2019), 21 (Suppl.S1), p 554-555.

7. Vlasova E., **Gazizova V.**, Dzybinskaya E., Gramovich V., Vasilyev V., Shiryaev A., Akchurin R. Mid-term follow-up after coronary bypass surgery in low ejection fraction patients including preoperatively treated with levosimendan. European Journal of Heart Failure (2019), 21 (Suppl.S1), p 553.

8. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Грамович В.В., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Течение ишемической болезни сердца у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка через год после успешной хирургической. Российский национальный конгресс кардиологов 2019. Материалы конгресса, с. 747.

9. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В., Грамович В.В., Стукалова О.В., Васильев В.П., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Некомпенсированная сердечная недостаточность ухудшает результаты коронарного шунтирования у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка. Конференция «Спорные и нерешенные вопросы в кардиологии», 2019г. Материалы конгресса, с. 61-62.

10. **Газизова В.П.**, Власова Э.Е., Дзыбинская Е.В, Грамович В.В., Стукалова О.В., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Возможности применения левосимендана в медикаментозной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка. Терапевтический архив 2020; 92 (1): 43–48