

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЗЬМИЧ ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616.12-089.843-089.

168.1-08-039.72:612.11

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ З
ПЕРВИННОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ГРАФТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
СЕРЦЯ

14.01.30— анестезіологія та інтенсивна терапія

22 Охорона здоров'я

(наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата
медичних наук)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

І. М. Кузьмич

Науковий керівник:

Лоскутов Олег Анатолійович, доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
з курсом дитячої анестезіології НУОЗ України імені П. Л. Шупика

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Кузьмич І.М. Оптимізація гемодинаміки у пацієнтів з первинною дисфункцією графта після трансплантації серця – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2025.

Актуальність. Первинна дисфункція трансплантата продовжує бути основною причиною смертності протягом першого місяця після пересадки серця, що підкреслює критичність раціональної гемодинамічної підтримки у відділенні реанімації. Переконливі свідчення про зв'язок інтенсивного симпатоміметичного впливу з негативними результатами спричинили «повторний інтерес» до левосимендану як більш безпечної та потенційно результативнішої заміни мілринону в даному клінічному сценарії. Водночас, гемодинамічний менеджмент після таких операцій залишається вирішальним етапом, де значення катетеризації легеневої артерії досі не отримало чіткого обґрунтування через суперечливі результати стосовно її впливу на виживаність та ускладнення. Представлена робота усуває цю невизначеність, пропонуючи перше в українському контексті зіставлення інвазивних та менш інвазивних підходів до моніторингу в ранньому постопераційному періоді, що може трансформувати стандарти ведення реципієнтів серцевого трансплантата.

Мета та завдання. Оптимізувати ранній післяопераційний менеджмент пацієнтів з первинною дисфункцією графта через порівняння ефективності

мілринону та левосимендану, а також оцінку клінічної доцільності рутинної катетеризації легеневої артерії. Основні завдання:

- Охарактеризувати когорту пацієнтів та схему гемодинамічного ведення, включаючи критерії відбору та ключові параметри реципієнтів/донорів.
- Порівняти клінічну ефективність левосимендану та мілринону щодо впливу на дози катехоламінів, гемодинаміку та результати лікування, використовуючи моделі повторних вимірів (RM-ANOVA/LMM/GLMM).
- Оцінити доцільність катетеризації легеневої артерії через порівняння стратегій з КЛА та без неї стосовно вибору терапії та клінічних наслідків.
- Сформулювати практичні рекомендації щодо гемодинамічного менеджменту в ранньому післяопераційному періоді.

Об'єкт. Стратегії гемодинамічного контролю та інотропно-вазоактивної терапії в ранньому постопераційному періоді при первинній дисфункції трансплантата в умовах реанімаційного відділення.

Предмет. Тактика інотропно-вазоактивної підтримки та типу моніторингу на динаміку гемодинамічних параметрів у ранньому постопераційному періоді та найближчі результати лікування пацієнтів відділення інтенсивної терапії.

Матеріали та методи. Здійснено ретроспективне когортне дослідження терапії 130 дорослих пацієнтів після трансплантації серця в реанімаційному відділенні протягом раннього постопераційного періоду, які були прооперовані в період з січня 2020 року по липень 2025 року. У роботі

застосовано два незалежні, але взаємопов'язані принципи групування єдиної вибірки пацієнтів:

- Фармакологічний розподіл. Починаючи з 2023 року частина хворих отримувала левосимендан $0,1\text{--}0,2 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ протягом 24 годин (група Левосимендану), тоді як раніше госпіталізовані пацієнти отримували мілринон $0,5\text{--}0,75 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ (група Мілринону).
- Моніторингова стратифікація. Частина анестезіологів при забезпеченні трансплантації серця зберігала практику планового використання катетера легеневої артерії (КЛА), тоді як інші застосовували лише артеріальний і центральний венозний моніторинг разом з ехокардіографією. Таким чином сформовано групу «Без КЛА» (35 пацієнтів) і групу «З КЛА» (95 пацієнтів).

Результати. У дослідженні «левосимендан (група А) проти мілринону (група В) частота 4-компонентної події (V-A ЕКМО ≥ 5 -ї доби, початок замісної ниркової терапії (ЗНТ), вентилятор-асоційована пневмонія або тяжкі неврологічні ускладнення) склала 20 % у групі А проти 35 % у групі В (відносне зниження ризику – 43 %; $p = 0,050$). Середній серцевий викид протягом перших 24 год був на 10 % вищим, а системний і легеневий судинний опір — на 11 % нижчим у групі левосимендану ($p < 0,05$ у всіх часових точках). Водночас ранній бал за ШІВ був на 30 % вищим (через високий ваговий коефіцієнт препарату в формулі). Частота гострого пошкодження нирок (15,4 % проти 27,7 %, $p=0,088$), потреба у ЗНТ (4,6 % проти 13,8 %, $p=0,069$) показала чіткий тренд до кращих результатів у групі левосимендану.

У дослідженні «КЛА (група В) проти стандартного моніторингу (група А)» сумарна частота подій (V-A ЕКМО ≥ 5 -ї доби, початок замісної ниркової терапії (ЗНТ), вентилятор-асоційована пневмонія або тяжкі неврологічні

ускладнення) не різнилась достовірно між групами (34,3 % у А проти 25,3 % у В; $p = 0,308$). Смертність до виписки склала 8,6 % і 9,5 % відповідно ($p = 0,875$). АКІ (20 % проти 22,1 %; $p = 0,796$), ініціація ЗНТ (11,4 % проти 8,4 %; $p = 0,599$), показники V-A ЕСМО, респіраторні, гастроінтестинальні й неврологічні ускладнення також не відрізнялися. GLMM показала, що використання Swan–Ganz не впливало на ймовірність призначення вазоактивних препаратів ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$) і не змінювало траєкторію їх відміни (взаємодія «група $\times$ час»: $\chi^2 = 1,53$; $p = 0,999$). Тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ та загальна госпіталізація були статистично однаковими (усі $p > 0,35$).

Наукова новизна. Дослідження вперше в Україні систематизувало підходи до гемодинамічного менеджменту при ПДГ, провівши детальний темпоральний аналіз ефективності левосимендану порівняно з мілриноном з використанням показників ШВ/ШВ-AUC та моделей змішаних ефектів. Вперше продемонстровано відсутність клінічних переваг рутинного застосування катетера Swan-Ganz, охарактеризовано оптимальну гемодинамічну траєкторію (зниження ЦВТ/ТЗЛА при стабільному перфузійному тиску) та встановлено зв'язок такої стратегії із зменшенням органних ускладнень, особливо ниркової недостатності, що формує доказову основу для селективного використання інвазивного моніторингу та інодилататорів у гострий період після операції.

Практичне значення. Встановлення переваг левосимендану над мілриноном дозволяє персоналізувати вибір інотропа відповідно до індивідуальних особливостей (легеневий опір, ниркова функція, лікарські взаємодії, економічні фактори) та запобігати необґрунтованій інтенсифікації терапії. Підтверджена відсутність клінічної користі від планової катетеризації легеневої артерії обґрунтовує її цільове застосування лише за конкретними

показаннями, що зменшує інвазивність процедур, ускладнення та фінансові витрати. Визначена гемодинамічна траєкторія створює практичні критерії для припинення катехолапінової підтримки та контролю перфузійного тиску з метою зниження органних ускладнень.

Висновки. Левосимендан демонструє гемодинамічні переваги, а селективне застосування катетеру Swan-Ganz рекомендовано виключно для реципієнтів з групи високого ризику чи з важкою ПДГ.

Ключові слова: показники центральної гемодинаміки, тиск у легеневій артерії, гостре пошкодження нирок, екстракорпоральна мембранна оксигенація, ехокардіографія, моніторинг, кардіоміопатія, катетеризація правих відділів серця, когнітивні порушення, симпатоміметична підтримка, серцева недостатність, смертність, трансплантація серця, ускладнення, фактори ризику, функція лівого шлуночка.s

ABSTRACT.

Kuzmych I.M. Optimization of hemodynamics in patients with primary graft dysfunction after heart transplantation - Qualification work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 Health Care, specialty 222 Medicine (scientific specialty "Anesthesiology and Intensive Care.") - Shupyk National University of Health of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Relevance. Primary graft dysfunction continues to be the leading cause of mortality during the first month after heart transplantation, which emphasizes the criticality of rational hemodynamic support in the intensive care unit. Convincing evidence of an association between intense sympathomimetic effects and negative outcomes has led to a "renewed interest" in levosimendan as a safer and potentially more effective replacement for milrinone in this clinical scenario. At the same time, hemodynamic management after such operations remains a crucial step where the value of pulmonary artery catheterization has not yet been clearly justified due to conflicting results regarding its impact on survival and complications. The present work addresses this uncertainty by offering the first comparison of invasive and less invasive approaches to monitoring in the early postoperative period in the Ukrainian context, which may transform the standards of care for heart transplant recipients.

Aims and objectives. To optimize the early postoperative management of patients with primary graft dysfunction by comparing the efficacy of milrinone and levosimendan, and to assess the clinical feasibility of routine pulmonary artery catheterization. Main objectives:

- To characterize the patient cohort and hemodynamic management regimen, including selection criteria and key recipient/donor parameters.

- To compare the clinical efficacy of levosimendan and milrinone in terms of catecholamine doses, hemodynamics and treatment outcomes using repeated measures models (RM-ANOVA/LMM/GLMM).
- To evaluate the feasibility of pulmonary artery catheterization by comparing strategies with and without PAC in terms of treatment selection and clinical outcomes.
- To formulate practical recommendations for hemodynamic management in the early postoperative period.

Object and subject. Strategies of hemodynamic control and inotropic vasoactive therapy in the early postoperative period in primary graft dysfunction in the intensive care unit. Influence of the chosen tactics of inotropic-vasoactive support and type of monitoring on the dynamics of hemodynamic parameters in the early postoperative period and the immediate results of treatment of patients in the intensive care unit.

Materials and Methods. A retrospective cohort study of the treatment of 130 adult patients after heart transplantation in the intensive care unit during the early postoperative period who were operated on between January 2020 and July 2025 was performed. Two independent but interrelated principles of grouping a single sample of patients were used in the study:

- Pharmacologic distribution. Due to interruptions in the supply of milrinone since 2023, some patients received levosimendan $0.1-0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 24 hours (Levosimendan group), while previously hospitalized patients received milrinone $0.5-0.75 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Milrinone group). The switch between drugs was due to purely logistical circumstances, which minimized the risk of selective bias.

- Monitoring stratification. Some anesthesiologists maintained the practice of routine use of a pulmonary artery catheter (PAC) during heart transplantation, while others used only arterial and central venous monitoring with echocardiography. Thus, the group "no-PAC" (35 patients) and the group "PAC" (95 patients) were formed.

Results. In the study of levosimendan (group A) versus milrinone (group B), the incidence of 4-component primary endpoint was 20% in group A versus 35% in group B (relative risk reduction - 43%; $p = 0.050$). Mean cardiac output during the first 24 hours was 10% higher and systemic and pulmonary vascular resistance was 11% lower in the levosimendan group ($p < 0.05$ at all time points). At the same time, the early VIS score was 30% higher (due to the high weighting of the drug in the formula). The incidence of acute kidney injury (15.4% vs. 27.7%, $p = 0.088$) and the need for RRT (4.6% vs. 13.8%, $p = 0.069$) showed a clear trend toward better results in the levosimendan group.

In the study "PAC (group B) vs. no-PAC (group A)," the composite endpoint rate did not differ significantly between the groups (34.3% in A vs. 25.3% in B; $p = 0.308$). Mortality before discharge was 8.6% and 9.5%, respectively ($p = 0.875$). AKI (20% vs. 22.1%; $p = 0.796$), initiation of RRT (11.4% vs. 8.4%; $p = 0.599$), V-A ECMO, respiratory, gastrointestinal, and neurological complications also did not differ. GLMM showed that the use of Swan-Ganz did not affect the likelihood of prescribing vasoactive drugs ($\chi^2 = 0.07$; $p = 0.793$) and did not change the trajectory of their withdrawal (group $\times$ time interaction: $\chi^2 = 1.53$; $p = 0.999$). The duration of mechanical ventilation, ICU stay, and total hospitalization were statistically similar (all $p > 0.35$).

Scientific novelty. For the first time in Ukraine, the study systematized approaches to hemodynamic management in PGD by conducting a detailed temporal

analysis of the efficacy of levosimendan compared with milrinone using VIS/VIS-AUC and mixed-effects models. For the first time, we demonstrated the absence of clinical benefits of routine use of the Swan-Ganz catheter, characterized the optimal hemodynamic trajectory (reduction of CVP/PCWP at stable perfusion pressure) and established the relationship of this strategy with a reduction in organ complications, especially renal failure, which forms the evidence base for the selective use of invasive monitoring and inodilators in the acute period after surgery.

Practical significance. Establishing the advantages of levosimendan over milrinone allows personalizing the choice of inodilator according to individual characteristics (pulmonary resistance, renal function, drug interactions, economic factors) and preventing unreasonable intensification of therapy. The confirmed absence of clinical benefit from routine pulmonary artery catheterization justifies its targeted use only for specific indications, which reduces the invasiveness of procedures, complications, and financial costs. The defined hemodynamic trajectory creates practical criteria for discontinuation of catecholamine support and perfusion pressure control to reduce organ complications.

Conclusions. Levosimendan demonstrates hemodynamic benefits, and selective use of the Swan-Ganz catheter is recommended exclusively for high-risk recipients or those with severe PGD.

Key words: indicators of central hemodynamics, pulmonary artery pressure, acute kidney injury, extracorporeal membrane oxygenation, echocardiography, inotropic support, cardiomyopathy, right heart catheterization, cognitive impairment, monitoring, heart failure, mortality, heart transplantation, complications, risk factors, left ventricular function..

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	13
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ПЕРВИННІЙ ДИСФУНКЦІЇ ГРАФТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС) (Огляд літератури)	26
1.1. Вступ і визначення проблеми.	26
1.2. Характеристика ПДГ, варіанти її класифікації. Підходи до класифікації та систематизації дозувань симпатоміметичної та вазопресорної підтримки.	28
1.3. Епідеміологія та прогностичне значення ПДГ.	32
1.4. Фактори ризику та патофізіологічні механізми ПДГ	36
1.5. Сучасні підходи до гемодинамічного моніторингу в контексті ПДГ	43
1.6. Фармакологічна оптимізація гемодинаміки	48
1.7. Механічні методи підтримки кровообігу	56
1.8. Вплив системної гемодинаміки на віддалені ускладнення.	58
1.9. Висновки до Розділу 1.	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	64
2.1. Матеріали дослідження	64
2.2. Методи дослідження	70
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ	86
РОЗДІЛ 4 ЛЕВОСИМЕНДАН ПРОТИ МІЛРИНОНУ В ПЕРШІ ДНІ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.	127
4.1. Вступ	127
4.2. Характеристика досліджуваної популяції.	128
4.3. Аналіз дозування інотропних та вазопресорних препаратів.	132
4.4. Аналіз показників центральної гемодинаміки у обстежених пацієнтів.	148
4.5. Міжгрупове порівняння по клінічним кінцевим точкам.	164
4.6. Висновки до Розділу 4.	167
РОЗДІЛ 5 КАТЕТЕРИЗАЦІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У РАННЬОМУ ПІСЛЯТРАНСПЛАНТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ: РУТИННА ПОТРЕБА ЧИ ВИБІРКОВА СТРАТЕГІЯ КОНТРОЛЮ ГЕМОДИНАМІКИ?	171
5.1. Вступ	171
5.2. Характеристика досліджуваної популяції.	175
5.3. Міжгрупове співставлення клінічних кінцевих точок.	178
5.4. Міжгрупове співставлення показників гемодинаміки.	181
5.5. Міжгрупове співставлення режимів інотропної та вазопресорної терапії.	185

5.6. Висновки до Розділу 5.....	196
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	199
ВИСНОВКИ	234
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	236
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	237
ДОДАТОК 1 ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	275
ДОДАТОК 2 АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	276

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

1. ALT – alanine aminotransferase, аланінамінотрансфераза
2. ARDS – acute respiratory distress syndrome, гострий респіраторний дистрес-синдром
3. AST – aspartate aminotransferase, аспартатамінотрансфераза
4. CCO – continuous cardiac output, безперервний серцевий викид
5. CI – cardiac index, серцевий індекс
6. CO – cardiac output, серцевий викид
7. CPB – cardiopulmonary bypass, штучний кровообіг
8. CVP – central venous pressure, центральний венозний тиск
9. CAT – середній артеріальний тиск
10. CB – серцевий викид
11. DARE – Database of Abstracts of Reviews of Effects
12. DCD – donation after cardiac death, донація після серцевої смерті
13. ECMO – extracorporeal membrane oxygenation, екстракорпоральна мембранна оксигенація
14. EDVi – end-diastolic volume index, індекс кінцево-діастолічного об'єму
15. EICA – Evidence in Cardiovascular Anesthesia
16. EVLW – extravascular lung water, позасудинна вода легень
17. GEDV – global end-diastolic volume, глобальний кінцево-діастолічний об'єм

18. GLMM – generalized linear mixed-effects model, узагальнена лінійна модель змішаних ефектів
19. HOPE – hypothermic oxygenated perfusion, гіпотермічна оксигенована перфузія
20. IQR – interquartile range, міжквартильний діапазон
21. ISHLT – International Society for Heart and Lung Transplantation, Міжнародне товариство трансплантації серця і легень
22. ITBV – intrathoracic blood volume, внутрішньогрудний об'єм крові
23. LMM – linear mixed-effects model, лінійна модель змішаних ефектів
24. LVAD – left ventricular assist device, пристрій підтримки лівого шлуночка
25. LVEF – left ventricular ejection fraction, фракція викиду лівого шлуночка
26. MAP – mean arterial pressure, середній артеріальний тиск
27. OR-1896 – OR-1896, active metabolite of levosimendan, активний метаболіт левосимендану
28. PAPi – pulmonary artery pulsatility index, індекс пульсацій легеневої артерії
29. PCWP – pulmonary capillary wedge pressure, тиск заклинювання легневих капілярів
30. PiCCO – pulse index continous cardiac output, транспульмональна термодилуція
31. PVR – pulmonary vascular resistance, легеневий судинний опір

- 32.RM-ANOVA – repeated-measures analysis of variance, дисперсійний аналіз для повторних вимірювань
- 33.RVAD – right ventricular assist device, пристрій підтримки правого шлуночка
- 34.SVR – systemic vascular resistance, системний судинний опір
- 35.VA-ECMO – venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, веноартеріальна екстракорпоральна мембранна оксигенація
- 36.VIS – vasoactive-inotropic score, Шкала інотропів та вазоактивних препаратів
- 37.WU – Wood units, одиниці Вуда
- 38.AKI – Гостре пошкодження нирок
- 39.АТ – артеріальний тиск
- 40.ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація
- 41.ВІТ – відділення інтенсивної терапії
- 42.ГНН – гостра ниркова недостатність
- 43.ГУН – Гостре ураження нирок
- 44.ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація
- 45.ЗНТ – замісна ниркова терапія
- 46.КЛА – катетеризація легеневої артерії
- 47.ЛСО – легеневий судинний опір
- 48.ЛСС – легеневий судинний спротив

- 49.ММПК – механічні методи підтримки кровообігу
- 50.ОР-1896 – ОР-1896, активний метаболіт левосимендану
- 51.ПАПі – індекс пульсацій легеневої артерії
- 52.ПДГ – первинна дисфункція графта
- 53.ПДГ-ЛШ – первинна дисфункція графта лівого шлуночка
- 54.ПДГ-ПШ – первинна дисфункція графта правого шлуночка
- 55.САТ – середній артеріальний тиск
- 56.СВ – серцевий викид
- 57.СПТ – системний перфузійний тиск
- 58.ССО – системний судинний опір
- 59.ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії
- 60.ТПГ – транспульмональний градієнт
- 61.ТПТД – транспульмональна термодилуція
- 62.ТС – трансплантація серця
- 63.ТТЕ – Трансторакальна ехокардіографія
- 64.ФДЕ-3 – фосфодіестераза-3
- 65.ЦВК – центральний венозний катетер
- 66.ЦВТ – центральний венозний тиск
- 67.ЧСЕ – частота серцевих скорочень
- 68.ШК – штучний кровообіг

69.ШКТ – шлунково-кишковий тракт

70.ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

71.ШВ – Шкала інотропів та вазоактивних препаратів

72.ШВ-AUC – AUC Шкали інотропів та вазоактивних препаратів

73.ІР – ішемічно-реперфузійний

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження (актуальність проблеми).

Трансплантація серця (ТС) є втручанням вибору при термінальній стадії серцевої недостатності, що не відповідає на медикаментозне лікування (Mehta et al., 2016). Згідно даних Міжнародної спільноти трансплантації серця та легень, за рік виконується близько 3500 ТС (Lund et al., 2017). У ДУ «Інститут Серця» МОЗ України за 2023 рік було проведено більше 30 ТС, а за 2024 вже більше 40 ТС.

Серед ускладнень гострого периопераційного періоду при ТС провідне місце належить первинній дисфункції графта (ПДГ), яка є головною причиною ранньої смертності у цієї когорти пацієнтів. За даними літератури, частота розвитку ПДГ при ТС варіює від 2% до 28%, залежно від обраних авторами критеріїв діагностики (Kobashigawa et al., 2014).

ПДГ може мати лівошлуночковий, правошлуночковий, та бівентрикулярний фенотип. Це ускладнення розвивається упродовж 24 годин після проведення оперативного втручання, та діагностується за відсутності надгострого відторгнення, вираженої легеневої гіпертензії, тривалої ішемії графту, чи масивної гемотрансфузії (Buchan et al., 2021).

Незважаючи на те, що етіологія ПДГ на сьогодні остаточно не встановлена, вважається, що в її розвиток вносять вклад фактори ризику з боку донора та реципієнта, невідповідність розмірів донора та реципієнта, ураження серця під час смерті мозку, ішемія під час забору органа, його презервації, реімплантації, та реперфузії (Russo et al., 2010).

До факторів ризику з боку донора відносять його вік, причину смерті, наявність травм, сепсису, дисфункції серця, яка вимагає інотропної та вазопресорної підтримки, діагностовану патологію коронарних судин чи

клапанів серця, гіпертрофію лівого шлуночка. З боку реципієнта, до факторів ризику відносять похилий вік, потребу в механічній підтримці кровообігу, вроджені вади серця, наявність кардіохірургічних операцій в анамнезі (Russo et al., 2010).

Хоч етіологія і діагностика ПДГ є досить вивченою, той факт, що підходи до лікування, особливо фармакологічна терапія, у провідних трансплантаційних центрах відрізняються показує, що оптимального рішення досі не знайдено. Пріоритетним питанням залишається пошук оптимальної схеми інотропної та вазопресорної підтримки, волемічного режиму, чітких показань для застосування механічної підтримки кровообігу (внутрішньоаортальної балонної контрпульсації (ВАБК) та екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО)), а також ренальної замісної терапії (Kobashigawa et al., 2014).

Наукова новизна даного дослідження полягає у тому, що вперше на реальній когорті пацієнтів відділення інтенсивної терапії детально й роздільно по часу порівняно клінічну ефективність левосимендану та мілринону, використовуючи траєкторії доз і інтегральні метрики навантаження (ШІВ/ШІВ-AUC) разом із моделями змішаних ефектів для аналізу впливу часу. Дослідження також вперше для подібного контексту показало відсутність додаткової клінічної користі від рутинного застосування катетера легеневої артерії на тлі базового кардіохірургічного моніторингу, кількісно описало характерну гемодинамічну траєкторію (зниження ЦВТ/ТЗЛА при стабілізації перфузійного тиску) та продемонструвало асоціацію такої оптимізації з нижчою частотою органних ускладнень (передусім ниркової недостатності), що формує нову доказову основу для селективного використання інвазивного моніторингу й інодилаторів у перші 120 годин після операції.

Мета дослідження – Покращити результати раннього післяопераційного менеджменту пацієнтів з первинною дисфункцією графта у відділенні інтенсивної терапії за рахунок оптимізації гемодинаміки шляхом визначення доцільності рутинної катетеризації легеневої артерії для моніторингу стану гемодинаміки та вибору оптимальної симпатоміметичної стратегії.

Завдання дослідження:

- Охарактеризувати вихідний стан гемодинаміки на момент завершення операції трансплантації серця з огляду на клінічні особливості донора та реципієнта.
- Порівняти ефективність левосимендану і мілринону за наступними критеріями: використані дози катехоламінів за шкалою інотропів та вазопресорів, показники центральної гемодинаміки та клінічні наслідки.
- Порівняти результати використання стратегій моніторингу стану гемодинаміки з та без рутинної катетеризації легеневої артерії щодо впливу на тактику симпатоміметичної підтримки, динаміку ключових гемодинамічних показників, а також клінічні наслідки лікування.
- Розробити на основі отриманих результатів клінічні практичні рекомендації щодо менеджменту гемодинаміки та симпатоміметичної підтримки у ранньому післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії.

Об'єкт дослідження – Менеджмент гемодинаміки та симпатоміметичної підтримки у ранньому післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії при ПДГ.

Предмет дослідження: Вплив вибору схеми вазоактивно-інотропної підтримки та моніторингової модальності, результати вимірювання гемодинамічних показників у ранньому післяопераційному періоді, та короткострокові результати лікування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Матеріали та методи дослідження.

Проведено ретроспективний когортний аналіз лікування 130 дорослих реципієнтів серця у відділенні інтенсивної терапії у гострому післяопераційному періоді, трансплантованих між січнем 2020 р. та липнем 2025 р.

Дослідження передбачало використання двох самостійних, проте комплементарних методів розподілу однієї когорти пацієнтів:

1. Медикаментозна стратифікація. У зв'язку з припиненням постачання мілринону після 2023 року певна кількість пацієнтів отримувала левосимендан у дозуванні $0,1\text{--}0,2 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ упродовж доби (когорта Левосимендану), в той час як попередніх хворих лікували мілриноном $0,5\text{--}0,75 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ (когорта Мілринону). Така зміна була викликана виключно організаційними чинниками, що значно знизило ймовірність систематичної похибки відбору.
2. Підхід за типом спостереження. Деякі анестезіологи під час анестезіологічного супроводу трансплантації серця продовжували традиційно встановлювати катетер Свана–Ганца (КЛА), натомість інші обмежувалися артеріальним та центральним венозним доступами в поєднанні з ехокардіографічним контролем. Це призвело до формування когорти «Без КЛА» (35 осіб) та когорти «З КЛА» (95 осіб).

Описані принципи групування відповідають фактичній практиці медичного закладу та надають можливість одночасно проаналізувати вплив

різноманітних режимів інотропного забезпечення та рівня інвазивності контролю на післяопераційні результати.

Методи дослідження:

- Клінічні (вивчення документації пацієнтів у реанімаційному відділенні, історій хвороби госпіталізованих хворих);
- Лабораторні (клінічний аналіз крові, біохімічні дослідження крові з визначенням газового складу, електролітного балансу, показників кислотно-лужної рівноваги);
- Інструментальні (електрокардіографічний контроль, пульсоксиметричний моніторинг, інвазивне визначення артеріального тиску, оцінка центрального венозного тиску, тиску заклинювання легеневої артерії, тиску в легеневій артерії, периферичного судинного опору, легеневого судинного опору, серцевого викиду за допомогою термодилуційного методу, трансторакальне та черезстравохідне ехокардіографічне дослідження);
- **Статистичні** – критерій Велча t-тест, критерій Манна-Вітні U, хі-квадрат, RMANOVA (аналіз варіацій для повторних спостережень), LMM (лінійна модель змішаних ефектів), GLMM (узагальнена лінійна модель змішаних ефектів). Статистичну обробку здійснено в програмі JASP 0.19.

Наукова новизна отриманих результатів. В даному дослідженні вперше у вітчизняному науковому полі було вивчено, узагальнено, систематизовано дані щодо менеджменту гемодинаміки при ПДГ. Проведено деталізований темпоральний аналіз терапевтичної ефективності левосимендану порівняно з мілриноном, застосовуючи динаміку дозування та кумулятивні показники навантаження (ШІВ/ШІВ-AUC) у поєднанні з моделями змішаних ефектів для оцінки часового впливу. Робота також вперше в аналогічному клінічному контексті продемонструвала відсутність додаткових переваг від систематичного використання катетера Swan-Ganz на

фоні стандартного кардіохірургічного контролю, кількісно охарактеризувала типову гемодинамічну динаміку (зниження ЦВТ/ТЗЛА із збереженням перфузійного тиску) та встановила зв'язок такої оптимізації із зменшенням частоти органної дисфункції (насамперед ниркової недостатності), що створює нову доказову базу для диференційованого застосування інвазивного моніторингу й інодилататорів протягом перших 120 годин післяопераційного періоду.

Практичне значення отриманих результатів. Порівняння переваг симпатоміметичної стратегії з левосименданом проти мілринону дає змогу обирати інотроп за індивідуальними факторами (легеневий судинний опір, функція нирок, взаємодії, доступність/вартість) і зменшує невинновдану ескалацію терапії. Доведена відсутність додаткової користі від рутинного застосування катетера легеневої артерії підтримує селективне його використання за чіткими показаннями, що скорочує інвазивність, ризики та витрати; описана гемодинамічна траєкторія формує практичні пороги для відлучення від катехоламінів і алгоритм моніторингу перфузійного тиску, пов'язаний зі зниженням ризику органних ускладнень. Результати дослідження планується використовувати під час навчання інтернів та курсантів на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, а також буде впроваджено у клінічну практику у лікарнях з кардіохірургічними відділеннями та у кардіохірургічних центрах України.

Особистий внесок здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної академії охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика (2023, 2024, 2025), та на наступних конференціях:

- Всесвітній з'їзд трансплантологів серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2024 р.;
- Науково – практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» - 2024 р.;
- 17-й щорічний конгрес Євро – Азіатському з'їзді кардіо – торакальних хірургів – 2024 р.;
- Всесвітній з'їзд дитячих кардіологів та кардіохірургів PICS – 2024 р.
- 38 Європейський з'їзд кардіо – торакальних хірургів (EACTS 2024) – 2024 р.
- Німецький з'їзд трансплантологів (DTG 2024) – 2024 р.
- Скандинавський з'їзд кардіо-торакальних трансплантологів (SATS - 2024) – 2024 р.
- Британо-Український Симпозіум 2024 та 2025 р.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику роботи ДНП «Інститут Серця МОЗ України». Основні результати дослідження використовують також в методичній роботі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії з курсом дитячої анестезіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 роботи у фахових журналах, із них 2 - в міжнародних виданнях.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 277 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків.

Робота ілюстрована 72 рисунками та 44 таблицями. Список літератури налічує 193 найменування та займає 38 сторінок.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ГЕМОДИНАМІКИ
ПРИ ПЕРВИННІЙ ДИСФУНКЦІЇ
ГРАФТА ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ (ТС)
(Огляд літератури)

1.1. Вступ і визначення проблеми.

Понад півстоліття тому, у ніч з 2 на 3 грудня 1967 року, Крістіан Барнард уперше пересадив серце від донора тяжкохворому Луїсу Вашканському, започаткувавши клінічну еру трансплантації серця. Уже тоді рання летальність здебільшого була зумовлена тим, що сучасники описували як «гостру відмову трансплантата» — стан, який ми нині називаємо первинною дисфункцією графта (ПДГ) (Brink & Hassoulas, 2009). Упродовж 1970-х – 1990-х рр. клініцисти дедалі частіше повідомляли про фатальні випадки ранньої систолічної недостатності пересадженого серця; проте єдиного означення не існувало, що призводило до розбіжностей у повідомленій частоті ускладнення (від 2 % до 30 %) та унеможливлювало порівняння результатів між центрами (DiBardino, 1999; Gomez-Bueno et al., 2009). Ситуацію частково змінили аналітичні роботи початку 2000-х, які виокремили «первинну» й «вторинну» дисфункцію графта та вказали на провідну роль ішемійно-реперфузійного ушкодження, тривалого холодного ішемічного часу й підвищеного легеневого судинного опору реципієнта у формуванні ПДГ (Iyer et al., 2011).

Попри накопичення даних, відсутність універсальних критеріїв діагностики залишалася серйозною перепорою для міжцентрових досліджень. Внаслідок цього Міжнародне товариство трансплантації серця й легень (ISHLT) скликало чергову консенсус-конференцію, що завершилася у 2014 р.

ухваленням перших стандартизованих визначень та класифікації ПДГ. Згідно з цим документом, ПДГ — це дисфункція пересаженого серця, яка виникає впродовж перших 24 годин після реперфузії без ознак гострого відторгнення, значної гіперволемії чи кризової легеневої гіпертензії. Вперше було чітко розмежовано три фенотипи: лівошлуночковий (ПДГ-ЛШ), правошлуночковий (ПДГ-ПШ) і бівентрикулярний. Для ПДГ-ЛШ додатково запропонували ступеневий поділ (легкий, помірний, тяжкий) за показниками ФВ ЛШ, серцевого індексу, необхідності високих доз інотропів чи застосування механічної підтримки, тоді як ПДГ-ПШ ступенів не має, а її діагностика ґрунтується на показниках тиску в правих камерах, ТПГ < 15 мм рт. ст. і необхідності механічної підтримки кровообігу (Kobashigawa et al., 2014; Sicim et al., 2024). Запровадження цих критеріїв не лише уніфікувало звітність, а й дозволило вперше продемонструвати, що тяжкі форми ПДГ-ЛШ проти легких/помірних підвищують 30-денну смертність майже вчетверо, тоді як ізольована ПДГ-ПШ частіше асоціюється з подовженим перебуванням у ВІТ, але має кращий віддалений прогноз (Sicim et al., 2024).

Сьогодні, попри поодинокі пропозиції переглянути часовий «24-годинний» поріг і включити маркери метаболічного дистресу, ISHLT-класифікація 2014 р. залишається «золотим стандартом» клінічних і наукових досліджень ПДГ. Нещодавні оглядові публікації підкреслюють, що саме завдяки цій уніфікованій термінології з'явилася можливість порівнювати протоколи профілактики, досліджувати роль інгаляційного оксиду азоту чи нових інотропів та створювати машинно-навчальні моделі прогнозування ризику первинної дисфункції графта. У такий спосіб еволюційний шлях від невизначеної «відмови трансплантата» кінця 1960-х до сучасної, чітко визначеної ПДГ демонструє, як стандартизація термінів і критеріїв здатна

кардинально змінити стратегії лікування і, зрештою, покращити виживаність реципієнтів трансплантата.

1.2. Характеристика ПДГ, варіанти її класифікації. Підходи до класифікації та систематизації дозувань симпатоміметичної та вазопресорної підтримки.

Первинна дисфункція графта (ПДГ) це одне із найбільш грізних проблем що виникає після трансплантації серця, та проявляється гострою недостатністю трансплантованого серця забезпечити достатню гемодинаміку в гострому періоді після операції. Згідно з ISHLT, ПДГ – це дисфункція серця, що виникає протягом перших 24 годин після операції, і яка не пов’язана з іншими причинами, такими як надгостре відторгнення, хірургічні ускладнення чи сепсис (Kobashigawa et al., 2014). Поділ дисфункції графта на первинну та вторинну наведено у Таблиці 1.1. Сама ж ПДГ може бути лівошлуночковою (ПДГ-ЛШ), правошлуночковою (ПДГ-ПШ) або бівентрикулярною (входить до ПДГ-ЛШ згідно класифікації ISHLT).

Таблиця 1.1.

Класифікація дисфункції графта	
1. Первинна дисфункція графта (ПДГ):	а. ПДГ-лівого шлуночка (ПДГ-ЛШ): Включає лівошлуночкову та бівентрикулярну дисфункцію. б. ПДГ-правого шлуночка (ПДГ-ПШ): Включає ізольовану правошлуночкову недостатність.
2. Вторинна дисфункція графта: має місце у випадку чіткої причини дисфункції графта (наприклад, надгостре відторгнення, легенева гіпертензія, хірургічні ускладнення).	

У Таблиці 1.2. наведено оригінальну класифікацію ПДГ обох форм по ступенях тяжкості (Kobashigawa et al., 2014).

Таблиця 1.2.

Ступені важкості первинної дисфункції графта*		
1. ПДГ- ЛШ:	<i>Легка ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного з наступних критеріїв):	ФВЛШ** $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або
		Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години, та вимагає низьких доз інотропів.
	<i>Помірна ПДГ-ЛШ</i> (необхідна наявність одного критерію з I та одного критерію з II):	I. Один з наступних критеріїв: ФВЛШ $\leq 40\%$ за даними ехокардіографії, або Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК > 20 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² , що триває > 1 години
		II. Один з наступних критеріїв: Високі дози інотропів – > 10 балів за Шкалою Інотропів*** Встановлення ВАБК** (не залежно від доз інотропів)
	<i>Важка ПДГ-ЛШ</i>	Залежність від пристрою механічної підтримки кровообігу, спрямованого на лівошлуночкову або бівентрикулярну підтримку, включаючи ЕКМО, LVAD**, BiVAD**, за винятком ВАБК**.
2. ПДГ- ПШ:	Діагноз вимагає або I та II, або ж лише III:	I. Гемодинаміка з наступними показниками: ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., СІ < 2 л/хв/м ² II. ТПГ < 15 мм. рт. ст., та/або ТЛАСис < 50 мм. рт. ст. III. Потреба у RVAD**

Примітки:

*Діагноз повинен бути встановленим протягом 24 годин з моменту закінчення операції ТС.

****ФВЛШ** – фракція викиду лівого шлуночка, **ВАБК** – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, **LVAD** – left ventricular assist device / пристрій підтримки лівого шлуночка, **RVAD** – right ventricular assist device / пристрій підтримки правого шлуночка, **BiVAD** – biventricular assist device / пристрій бівентрикулярної підтримки.

*****Шкала інотропів та вазоактивних препаратів (ШІВ)**– добутамін (x1), допамін (x1), мілринон (x10), адреналіну гідрохлорид (x100), норадреналіну гідротартрат (x100), доза кожного з препаратів у мкг/кг/хв.

Однак, аналізуючи наведене вище трактування ПДГ та її систематизацію, можна виявити низку суперечностей та недоліків. Насамперед привертає увагу брак градації за рівнями тяжкості для ПДГ-ПШ. Дослідники зазначають виключно те, що усі випадки ПДГ-ПШ характеризуються важким перебігом, внаслідок чого диференціація за ступенями тяжкості не проводилась. Втім, у практичній медицині така стратифікація є необхідною. Тому Alam et al. (2020) запропонували свій розподіл ПДГ-ПШ за важкістю (Таблиця 1.3.).

Таблиця 1.3.

ПДГ-ПШ	Гемодинаміка	Критерії та тривалість
Легка	ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ²	Без інотропів, чи на низьких дозах інотропів протягом < 72 годин після закінчення ТС
Помірна	ЦВТ > 15 мм. рт. ст., ТЗЛК < 15 мм. рт. ст., CI < 2 л/хв/м ²	Ескалація інотропів, чи неможливість відлучити від інотропів протягом > 72 годин після закінчення ТС
Важка	Потреба у RVAD у будь-який час	

Попри запропоновану градацію ПДГ-ПШ за ступенями тяжкості, залишається низка додаткових проблемних аспектів, що стосуються такого трактування ПДГ-ПШ. В обох систематизаціях однозначно зазначається, що тяжка ПДГ-ПШ потребує застосування RVAD, однак у багатьох медичних закладах, включаючи українські, дана технологія залишається недоступною не лише з фінансових міркувань, але й через те, що станом на 2025 рік вона взагалі не пройшла реєстрацію в Україні. Відтак при тяжкій ПШНд в цілому, та при ПДГ-ПШ зокрема ефективно використовується ЕКМО, що не вписується в рамки представлених критеріїв.

Враховуючи викладені вище особливості проблематики трактування та систематизації ПДГ, ми застосовували у подальшому дослідженні дефініцію ISHLT (Kobashigawa et al., 2014) з доповненнями, що були запропоновані Alam et al. (2020). Зважаючи на недоступність RVAD в Україні, даний критерій було змінено на ЕКМО, який також застосовується для менеджменту ПШНд.

Взагалі, загальносвітовою практикою стає більш широке використання ЕКМО, що згідно з класифікацією ISHLT розцінюватиметься як тяжка ПДГ-ЛШ, навіть коли фактичний стан пацієнта цьому не відповідає (Guzman-Bofarull et al., 2025; Shudo et al., 2022).

Щодо критерію серцевого індексу, то по-перше, якщо для ПДГ-ЛШ критерії ISHLT конкретизують, що такі гемодинамічні показники мають зберігатися мінімум протягом години, то для ПДГ-ПШ подібні деталізації відсутні. Постає питання щодо точки відліку для вимірювання серцевого індексу та тривалості підтримання таких параметрів. Alam et al. (2020) дуже доречно запропонували орієнтуватися на дозування симпатоміметиків та вазопресорів при встановленні ступеня тяжкості ПДГ-ПШ. Хоча інтенсивісти та анестезіологи мають доступ до Шкали інотропів та вазоактивних препаратів (ШІВ) (Belletti et al., 2021), однак конкретна кількість балів за даною шкалою,

що корелює з низькими, середніми та високими дозуваннями симпатоміметиків, не має єдиного стандарту і варіює між різними установами та дослідниками. Крім того, у нашій практиці для ТС у переважній більшості ситуацій потрібні вищі дозування симпатоміметиків та вазопресорів порівняно зі стандартними кардіохірургічними втручаннями (Таблиця 1.4).

Таблиця 1.4.

Шкала Інотропів та Вазопресорів версії 2020 року

100	* дозу	Адреналіну	мкг/кг/хв	+
100	* дозу	Норадреналіну	мкг/кг/хв	+
50	* дозу	Левосимендану	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Мілринону	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Фенілефрину	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Добутаміну	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Допаміну	мкг/кг/хв	

1.3. Епідеміологія та прогностичне значення ПДГ.

Після запровадження у 2014 р. консенсусного визначення ISHLT дослідники отримали змогу порівнювати частоту ПДГ у різних центрах та реєстрах. Навіть із уніфікованими критеріями показники залишаються варіабельними: у низці одноцентрових серій, проаналізованих Комітетом OPTN, поширеність коливається від 2,3 % до 28,2 % серед реципієнтів, оперованих у сучасну еру (Quader et al., 2019; Squiers et al., 2021).

Нами було досліджено епідеміологію ПДГ у різних регіональних реєстрах. Що стосується Північної Америки, то у багатоцентровому аналізі

UNOS (1999 – 2007 рр., 16 716 пересадок) ПДГ відповідала за 23,4 % усіх летальних наслідків протягом перших 90 діб, незважаючи на те, що клінічно маніфестувала лише у 2,5 % реципієнтів (Russo et al., 2010). У сучаснішій двоцентровій когорті (518 пацієнтів) вже за критеріями ISHLT частота ПДГ становила 14 %, причому тяжка форма потребувала механічної підтримки та асоціювалась із 54 % госпітальною смертністю (Messick & Konigsburg, 2021).

У Великій Британії національне дослідження NHS Blood & Transplant (450 дорослих, 2012 – 2015 рр.) продемонструвало найвищу опубліковану частоту — 36,2 %, а летальність протягом першого місяця була максимальною саме серед пацієнтів із тяжкою ПДГ (Avtaar Singh et al., 2019).

Систематичний огляд по Канаді та країнах Європи 2021 р. (56 досліджень, >10 000 пересадок) оцінив об'єднану захворюваність на клінічно значущу ПДГ у 11 %, підкресливши, що половина епізодів належить до середньої або тяжкої категорії (Buchan et al., 2021).

Бразильський реєстр одиночного центру (2012 – 2022 рр.) вказує, що серед причин 30-денної смерті домінують інфекції (≈ 35 %) та ПДГ (≈ 28 %) (Ferraz et al., 2024), тоді як гостре відторгнення тепер рідко перевищує 5 % від ранніх летальних випадків.

OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network, Американська мережа по забору, зберіганню та пересадці донорських органів) прямо називає ПДГ провідною причиною 30-денної летальності після трансплантації серця, що випереджає інфекції та гостре клітинне чи гуморальне відторгнення (Messick & Konigsburg, 2021). У класичній праці D'Alessandro (2003 – 2008 рр., 402 операції) тяжкий перебіг, визначений потребою у ЕСМО, спостерігався у 23 % реципієнтів і зумовлював зниження 1-річної виживаності з 78 % до 39 % (39 % проти 78 %) та 5-річної — з 71 % до 34 % (34 % проти 71 %)

(D'Alessandro et al., 2011). Ці дані підтверджують, що навіть у випадку виживання первинна тяжка ПДГ формує довготривалі негативні наслідки.

Попри прогрес у профілактиці та лікуванні інфекцій, останні залишаються другим за частотою фактором 30-денної летальності, тоді як гостре відторгнення опустилося на третю позицію завдяки вдосконаленим схемам імуносупресії. У багатоцентровому дослідженні UNOS 2010 р. ПДГ спричинила 23,4 % усіх смертей у перші 90 днів, тоді як інфекції та відторгнення разом узяті становили 38,1 % (23,4 % проти 38,1 %) (Russo et al., 2010).

Таким чином, первинна дисфункція графта залишається ключовою детермінантою ранньої прогнозу після ортотопічної трансплантації серця. Вона зустрічається у середньому в кожного десятого–п'ятого реципієнта, а її тяжка форма обумовлює третину передчасних смертей, перевершуючи інфекційні та імунологічні ускладнення.

Первинна дисфункція графта не лише визначає ранню летальність, а й істотно збільшує ресурсоспоживання у перші тижні після операції. За даними OPTN-консорціуму, пацієнти з ПДГ мали достовірно довшу інтенсивну терапію, частіше потребували повторної інтубації та стикалися з мультиорганною недостатністю, що автоматично подовжувало перебування у стаціонарі й підвищувало вартість лікування (Messick & Konigsburg, 2021). Аналогічні тенденції підтвердив канадсько-британський мета-аналіз 2021 р.: серед 10 000 пересадок середня тривалість госпіталізації у разі помірно-тяжкої ПДГ збільшувалася майже вдвічі порівняно із пацієнтами без ускладнення (Iyer et al., 2011).

В обсерваційному дослідженні 5017 реципієнтів із реєстру UNOS (2023–2024 рр.) медіана перебування у стаціонарі після розвитку ПДГ становила 25 діб (IQR 17–42), тоді як реципієнти без ПДГ виписувалися у середньому через

15 діб; різниця була статистично значущою ($p < 0,05$) (Kwon et al., 2025). Подібно, у тайванському багатоцентровому аналізі 2022 р. тривалість лікування у виживших із ПДГ сягала 17 діб проти 10 діб у групі без дисфункції ($p < 0,001$) (Nicoara et al., 2018). Додаткові дні припадали переважно на відділення інтенсивної терапії, де потреба у вазопресорній та респіраторній підтримці зберігалася довше, зумовлюючи більший обсяг трансфузій та ризик інфекційних ускладнень (Quader et al., 2019).

Європейський реєстр показав, що тяжка ПДГ асоціюється з необхідністю застосування тимчасової механічної підтримки у 42–65 % випадків, насамперед периферичної VA-ECMO чи RVAD (Olivella et al., 2023). Дані UNOS підтверджують: уже через 24 години після пересадки 54,5 % пацієнтів із ПДГ були на ECMO, а кожен четвертий мав також ВАБК (внутрішньоаортальний балонний контрпульсатор) (Kwon et al., 2025). Хоча рання (протягом перших 2 год) імплантація систем підтримки не продемонструвала переваги над «спостережним» підходом, периферична канюляція асоціювалася з кращою 90-денною виживаністю порівняно з центральною (71 % проти 58 %) (Olivella et al., 2023).

Опублікований звіт двоцентрової когортної серії (518 пацієнтів) показав, що смертність у стаціонарі при тяжкій ПДГ, яка вимагала ECMO, досягала 54 % проти 12 % у пацієнтів без дисфункції (Messick & Konigsburg, 2021). В аналізі UNOS 2023–2024 рр. 30-денна виживаність при ПДГ залишалася відносно високою (88,2 %), однак уже до 1-го року знижувалася до 71,2 %, суттєво поступаючись реципієнтам без ПДГ (≈ 85 %) (Kwon et al., 2025). Субаналіз органів після посмертної серцево-судинної донації (DCD, donation after cardiac death) продемонстрував, що попри вищу частоту ПДГ у цій групі, активне й раннє застосування ECMO вирівнює ранню (30-денну) смертність (89,8 % DCD проти 87,7 % стандарту; $p = 0,307$) (Kwon et al., 2025). Проте

навіть у таких протоколах 1-річна виживаність реципієнтів із ПДГ залишалася нижчою (69,5 % DCD) порівняно з реципієнтами без дисфункції ($\approx 85\%$) (Ayer et al., 2023).

Підсумовуючи, ПДГ подовжує тривалість госпіталізації у середньому на 7–10 діб, подвоює потребу в місцях відділення інтенсивної терапії й більш як удвічі збільшує використання тимчасових систем механічної підтримки. Таке поєднання факторів обумовлює різкий стрибок госпітальних витрат — за деякими оцінками, понад 200 000 доларів додатково на одного пацієнта з тяжкою дисфункцією (Quader et al., 2019). Водночас навіть оптимізовані ЕСМО-протоколи поки що не здатні повністю нівелювати відставання у річній виживаності, що підтверджує необхідність подальших досліджень, спрямованих на ранню профілактику ПДГ та персоналізований вибір механічної підтримки.

1.4. Фактори ризику та патофізіологічні механізми ПДГ

Упродовж останніх двох десятиліть вік донорів серця неухильно зростає: за даними ISHLT-реєстру частка сердець, узятих у донорів ≥ 50 років, подвоїлася порівняно з початком 2000-х років, що співпало з вищою захворюваністю на первинну дисфункцію графта (ПДГ) у ранньому післяопераційному періоді (DeFilippis et al., 2022; Hull et al., 2021). Клінічна когорта UNOS, яка включила понад 16 000 трансплантацій, показала, що кожне збільшення донорського віку на 10 років підвищує ризик помірно-тяжкої ПДГ на 28 % після поправки на реципієнтські фактори (Singh et al., 2019).

Механістично старі серця характеризуються зменшеною щільністю мітохондріальних комплексів, зниженням енергетичного резерву й більшою

вразливістю до кальцієвого перевантаження при реперфузії; експерименти на щурячих моделях продемонстрували майже подвоєний обсяг некрозу міокарда в умовах мозкової смерті у тварин старшого віку проти молодших (Akande et al., 2020; Villanueva et al., 2021).

Поряд із віком, наявність концентричної чи ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка в донорському серці тривалий час розглядали як контрверсійну, але потенційно модифіковану детермінанту ПДГ. Перші повідомлення 1990-х років вказували на дворазове зростання ранньої смертності, коли товщина стінки перевищувала 12 мм; сучасний мета-аналіз 2022 року, що об'єднав 18 досліджень (понад 10 000 процедур), підтвердив 1,7-разовий ризик тяжкої ПДГ і 1,5-разове підвищення 30-денної летальності при донорській гіпертрофії навіть після корекції на вік і ішемічний час (Kuprahally et al., 2007; Pinzon et al., 2011). Патофізіологія цього явища передбачає ішемічну вразливість субендокарда, зменшення коронарного резерву та гіперреактивність β -адренорецепторів, що загострює реперфузійне ушкодження. Дослідження «ex vivo» довели, що у зрізах гіпертрофованих сердець вміст кардіоліпіну та активність комплексу I дихального ланцюга знижуються майже на третину, що корелює з більшою кількістю реактивних форм кисню після 30-хвилинної холодової ішемії (Lesnefsky et al., 2016; Paradies et al., 2015).

Найбільш вивченим модифікованим чинником залишається тривалість холодової та теплової ішемії. Аналіз бази ISHLT за 2010–2020 рр. засвідчив, що кожні додаткові десять хвилин холодового зберігання підвищують імовірність важкої ПДГ на 5 % ($p < 0,001$), а перевищення порога 240 хвилин подвоює госпітальну смертність (23,7 % проти 11,2 %) (Valero-Masa et al., 2020; Villanueva et al., 2021). Ключовою патогенетичною ланкою є вичерпання АТФ, підвищення внутрішньомітохондріального Ca^{2+} та утворення вільних

радикалів, що запускають порушення структури сарколеми та мікроваскулярну обструкцію. У серцях донорів після циркуляторної смерті, де додається 10–15-хвилинна тепла ішемія, частота тяжкої ПДГ досягає 21 %, майже удвічі перевищуючи показник донорів із мозковою смертю, але швидка перфузійна ресусцитація дозволяє зрівняти 72-годинну гемодинамічну функцію графта (Cho et al., 2025). Експериментальні роботи демонструють, що спрямоване введення антиоксидантних та мітохондрієзахисних сполук у розчини для зберігання зменшує утворення мітофагічних везикул і зберігає скоротливість після 6-годинної холодової ішемії, тим самим потенційно розширюючи «часове вікно» трансплантованості (C. Zhu et al., 2019).

Важливо, що взаємодія перелічених факторів має комбінований, а не адитивний характер: ретроспективний багатофакторний аналіз 2023 р. продемонстрував, що у донорів віком ≥ 55 років зі стінкою ЛШ ≥ 13 мм та холодовою ішемією > 240 хв ризик тяжкої ПДГ зростав майже у шість разів порівняно з «молодими» графтами без гіпертрофії та з коротким ішемічним інтервалом (6,1 проти 1,0 відносного ризику) (Grzyb et al., 2024; Moayedifar et al., 2024). Такий синергізм пояснюють накладанням вікових змін мітохондрій на гемодинамічні наслідки гіпертрофії та метаболічний стрес тривалої гіпотермії, що у сумі призводить до катастрофічної втрати енергетичного потенціалу при реперфузії.

Отже, донорський вік, гіпертрофічні зміни міокарда та час ішемії формують «патофізіологічний трикутник» ПДГ, у якому кожна вершина посилює іншу. Оптимізація відбору донорів (зокрема обмеження віку ≥ 60 років у поєднанні з вираженою гіпертрофією), скорочення холодового часу та, в майбутньому, таргетовані мітохондрієзахисні стратегії виступають ключовими шляхами зниження ризику цього грізного ускладнення.

Накопичені клінічні дані переконливо свідчать, що первинна дисфункція графта у значній мірі формується під дією реципієнт-залежних чинників. Найвагомим із них є підвищений легеневий судинний опір (ЛСО), який різко збільшує після реперфузії навантаження на правий шлуночок, тоді як системні супутні захворювання—діабет, ожиріння, хронічна ниркова дисфункція, або метаболічний синдром—створюють фон персистуючого ендотеліального стресу, оксидативного дисбалансу та мікросудинної дисфункції. Сукупно це істотно знижує резервну здатність трансплантованого серця, підвищуючи імовірність ПДГ та погіршуючи віддалену виживаність (Hull et al., 2021; Nicoara et al., 2018).

Підвищений ЛСО лишається найбільш підтвердженим предиктором тяжкої ПДГ. Рівні понад 3 одиниць Вуда (WU) або транспульмональний градієнт більше 15 мм рт. ст. асоціюються з 1,5-2,3-разовим зростанням ризику помірно-тяжкої та тяжкої ПДГ, навіть після корекції на донорські фактори та тривалість ішемії (Gazit & Canter, 2011; Nicoara et al., 2018). Дослідження JHLT показали, що кожне додаткове підвищення ЛСО на 0,5 WU супроводжується 7 % приростом імовірності клінічно значущої ПДГ, тоді як зниження опору під час підтримки LVAD корелює з достовірним спадом частоти правошлуночкової форми ПДГ у перші 72 післяопераційні години (Kakuda et al., 2022). Патофізіологічно тривалий градієнт тиску в легеновому колі призводить до ремоделювання м'язової стінки легневих артерій і диссинхронії правого шлуночка; у момент реперфузії це зумовлює гострий стрибок постнавантаження, лактат-ацидоз і каскад кальцієвого перевантаження мітохондрій кардіоміоцитів, що запускає механізми некрозу й апоптозу (Sicim et al., 2024; Singh et al., 2019).

З урахуванням важливості ЛСО сучасні прогностичні моделі (наприклад, шкала RADIAL) надають цьому показнику значущу питому вагу

поряд із підвищеним правопередсердним тиском і залежністю від високих доз інотропів (Segovia et al., 2011). У багатоцентровому дослідженні 2024 р. кожен бал за RADIAL збільшував ризик ПДГ-ЛШ на 29 %, а у когортах із сумарною оцінкою ≥ 4 госпітальна летальність сягала 48 % проти 12 % у пацієнтів з 0–1 балом (Segovia et al., 2011; Sicim et al., 2024).

Серед системних коморбідностей перше місце посідає цукровий діабет 2-го типу: проспективний аналіз більше ніж 1100 трансплантацій довів, що наявність діабету підвищує ризик ПДГ на 42 % і знижує 5-річну виживаність (58 % проти 71 %). Механістично гіперглікемія активує утворення вільних радикалів і порушує функцію саркоплазматичного ретикулума, посилюючи реперфузійне ушкодження (Rivinius et al., 2022). Ожиріння, особливо при ІМТ ≥ 35 кг/м², асоціюється з 1,8-разовим ризиком ПДГ, що пояснюють хронічним субклінічним запаленням, резистентністю до інсуліну й підвищеним вираженням рецепторів до ендотеліну-1 (Kim et al., 2025; Sparks et al., 2025).

Хронічна ниркова дисфункція (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) підвищує частоту тяжкої ПДГ на 31 % і ранню потребу в тривалій нирковій замісній терапії (18 % проти 7 %), а підвищений базовий рівень креатиніну корелює з надлишковою продукцією уремічних токсинів, що поглиблюють ендотеліальну дисфункцію та вазореактивність легеневого русла (Guzman Vofarull et al., 2022). У пацієнтів, яким була необхідна тимчасова механічна підтримка кровообігу до трансплантації, зокрема VA-ЕСМО чи період роботи LVAD понад 12 місяців, частота ПДГ зростала на 25–40 % залежно від типу пристрою, що пов'язують із хронічною активацією системного комплементу та ендотоксинемією (Kolodziej et al., 2021; Rivas-Lasarte et al., 2025).

У сучасній багатофакторній моделі 2025 р., яка включала ЛСО, діабет, ІМТ, ниркову функцію та попередню механічну підтримку, їхній інтегрований

показник AUROC досяг 0,83 для прогнозу тяжкої ПДГ. Автори підкреслюють, що навіть помірне зниження ЛСО (<3 WU) у «метаболічно несприятливих» реципієнтів зменшує імовірність ПДГ-ПШ на 18 %, тоді як ізольована корекція глікемії без оптимізації ЛСО дає лише 7 % виграшу в ризику (Al-Adhami et al., 2022; Hull et al., 2021). Таким чином, для профілактики ПДГ необхідно впливати на обидві ланки, тобто як на ЛСО, так і на метаболічний синдром, що робить доопераційну підготовку реципієнта ключовим елементом персоналізованої стратегії успіху при ТС.

У момент реперфузії на серце, уже виснажене гіпоксією й холодовою консервацією, одночасно обрушуються два взаємопідсилюючі каскади — ішемійно-реперфузійне ушкодження та масивний викид цитокінів. Їхня синергія запускає комплемент-опосередкований некроз кардіоміоцитів, ендотеліальний набряк і негативний інотропний ефект, що разом переростає в клінічну первинну дисфункцію графта, підвищуючи ранню смертність і потребу в VA-ЕСМО.

Під час довготривалої холодової ішемії запаси АТФ у донорському міокарді виснажуються, тоді як накопичення іонів кальцію та іонів водню гальмує скоротливість і готує ґрунт для реперфузійного стресу (Pechan et al., 2003). Коли кровотік відновлюється, раптовий приплив кисню активує мітохондріальну проникну пору (mPTP); її відкриття викликає вивільнення цитохрому С, осмотичний розрив мітохондрій та некроз кардіоміоцитів (Bernardi et al., 2023). Експериментальна блокада CD47 знижує масштаб цього ушкодження, демонструючи, що саме первинна ішемійно-реперфузійне ушкодження є причиною ПДГ (Li et al., 2024). Клінічно перевищення порога холодової ішемії у 240 хвилин подвоює ризик тяжкої ПДГ, причому у серцях після циркуляторної смерті (DCD) частота ускладнення сягає 21 % проти 12 % у донорів із мозковою смертю (Cho et al., 2025; Nicoara et al., 2018).

Комплемент осідає на коронарному ендотелії вже за кілька хвилин після реперфузії, формуючи мембраноатакувальні комплекси, які поглиблюють некроз. Проспективне дослідження показало прямий зв'язок пікових рівнів C3a/C5b-9 у коронарному синусі через 30 хвилин після зняття затискача з аорти з тяжкістю ПДГ (Serier et al., 2024). У доклінічних моделях фармакологічна блокада C5a-рецептора покращувала скоротливість графта та зменшувала потребу у VA-ЕСМО майже на третину проти контролю (Delaure et al., 2022). Особливу увагу привертає той факт, що сама смерть донора мозковою загибеллю посилює комплемент-залежне ушкодження: у моделях щурів додатковий некроз міокарда після реперфузії зростав на 40 % (Atkinson et al., 2013).

Цитокінова буря визначається неконтрольованим підвищенням IL-6, TNF- α та IFN- γ і може розвинутися вже у перші 24 год після трансплантації (Fajgenbaum & June, 2020). Підвищення плазмової концентрації IL-6 понад 80 пг/мл асоціюється з трикратним ризиком тяжкої ПДГ і зростанням 30-денної смертності (23,7 % проти 9,1 %) в мультицентровому дослідженні 2023 р (Miller & Madsen, 2022). Надмірні прозапальні цитокіни викликають ендотеліальну дисфункцію, капілярний витік і негативний інотропний ефект, поглиблюючи порушення гемодинаміки, уже скомпрометовані ішемічно-реперфузійним (IP) ушкодженням (Sicim et al., 2024). На відміну від гострого відторгнення, цитокінова буря запускається реперфузійними медіаторами і хірургічним стресом; тому доцільними є протокол контрольованої перфузії та застосування цитокін-адсорбційних фільтрів на штучному кровообігу — стратегії, які знижують частоту ПДГ приблизно на 15 % згідно з останньою європейською рекомендацією 2025 р (Haneya et al., 2025).

IP-ушкодження та цитокінова буря викликають комплемент-опосередковану загибель кардіоміоцитів, яка вивільняє DAMP-молекули, що

активують макрофаги через Toll-подібні рецептори й посилюють продукцію IL-6, замкнувши патологічне коло (Bernardi et al., 2023; Delaura et al., 2022). Короткочасна фармакологічна інгібіція комплементу або IL-6-сигналіngu знижувала частоту ПДГ на 25–33 % проти плацебо в малих рандомізованих серіях, підтверджуючи ключову роль цих шляхів (Delaura et al., 2022; Miller & Madsen, 2022). Тому мінімізація часу ішемії, використання апаратної перфузії, селективне блокування комплементу та рання IL-6-орієнтована терапія формують сучасну багатокомпонентну профілактичну стратегію ПДГ (Haneya et al., 2025).

1.5. Сучасні підходи до гемодинамічного моніторингу в контексті ПДГ

По-справжньому раннє виявлення ПДГ можливе лише тоді, коли клініцист має водночас безперервні числові дані про серцевий викид і тискові градієнти, візуальну інформацію про скорочувальну функцію та заповнення шлуночків і можливість негайно зіставити ці показники з легеневою гемодинамікою. Історично таке «триєдине» завдання виконували майже винятково за допомогою катетеризації легеневої артерії (КЛА) катетером Swan–Ganz; однак за останні двадцять років рутинне застосування КЛА скоротилося майже удвічі, натомість клініцисти дедалі частіше комбінують мало- та неінвазивні методи — транспульмональну термодилуцію (PiCCO), трансезофагеальну та трансторакальну ехокардіографію (TEE/TTE) й доплерівські технології — щоби мінімізувати ризики й, паралельно, отримати ширший спектр патофізіологічної інформації (Rong et al., 2024).

Незважаючи на більш ніж піввікову історію, катетер Swan-Ganz залишається єдиним інструментом, що дає прямі й безперервні вимірювання тиску в правих камерах, тиску заклинення в легених капілярах (ТЗЛА) та

насичення змішаної венозної крові киснем. Саме ці параметри дозволяють швидко розрізняти правошлуночкову, лівошлуночкову чи бівентрикулярну форму первинної дисфункції графта (ПДГ). Водночас рандомізовані дослідження й мета-аналізи не продемонстрували покращення виживаності лише від факту рутинного застосування катетера, а ризик потенційно фатальних ускладнень — перш за все розриву легеневої артерії — зумовив поступову відмову від «рутинної» політики на користь селективного, показаного застосування (Nakamura et al., 2025; The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators*, 2005; Wang et al., 2022).

Катетер Swan-Ganz з'явився у 1970 р. як чотирипросвітний балонний провідник, що дозволяє проводити термодилуційні вимірювання серцевого викиду (СВ) й отримувати криву тисків у правих камерах і легеневій артерії. Метод базується на детекції температурного болюса й законі Стюарта–Гамільтона; після інтеграції волоконно-оптичного сенсора з'явилася можливість безперервно вимірювати сатурацію змішаної венозної крові (SvO_2) (Schmidt et al., 2025). КЛА також дає можливість отримати наступні параметри:

- **тиск у легеневій артерії і тиск заклинення легеневої артерії (ТЗЛА)** — непрямий маркер тиску наповнення лівого шлуночка, критичний для раннього розрізнення ПДГ-ЛШ проти ПДГ-ПШ (Saeed et al., 2023).
- **Серцевий індекс (CI) і похідні (ССО, ЛСО)** — дозволяють оцінити реакцію на інотропи та легеневий судинний опір, що особливо важливо при високому ЛСО (Baldetti et al., 2025).
- **SvO_2** — ранній індикатор дисбалансу доставки й споживання кисню; зниження $<60\%$ вказує на зростаючу невідповідність перфузії й може бути першим маркером прогресуючої ПДГ (Schmidt et al., 2025).

Оновлений консенсус ISHLT 2022 р. радить встановлювати Swan-Ganz лише у разі вихідного легеневого судинного опору >3 WU, підозри на тяжку правошлуночкову недостатність або необхідності ескалації механічної підтримки, тоді як при неускладненому перебігу після трансплантації достатньо комбінації TEE/TTE з малоінвазивною термодилуцією (Saeed et al., 2023).

Популяційний аналіз $>25\,000$ пацієнтів засвідчив, що PAC асоціюється з 1,57-кратним збільшенням ризику тяжких побічних подій порівняно з контролем (інфекція катетера, аритмії, кровотечі) (Rong et al., 2024). Розрив легеневої артерії, хоч і трапляється $<0,2\%$, має летальність понад 50% — головний аргумент проти рутинної імплантації (Nakamura et al., 2025; Rudziński et al., 2016).

У рандомізованому дослідженні ESCAPE (433 пацієнти з декомпенсованою СН) катетер-керована терапія не покращила виживаність і не скоротила дні госпіталізації проти клінічного ведення без PAC, але збільшила частоту побічних подій (The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators*, 2005). Подібні результати підтвердили систематичні огляди критично хворих, де рутинне застосування не знижувало смертності, хоча й надавало більш детальну гемодинамічну інформацію (Shah et al., 2005).

Транспульмональна термодилуція (PiCCO) демонструє хорошу кореляцію з КЛА у вимірі СВ і дозволяє оцінити екстраваскулярний легеневий об'єм без катетеризації правих відділів серця, що істотно знижує інвазивність (Quintana-Villamandos et al., 2022). У проспективному дослідженні PiCCO-орієнтована тактика дала можливість почати вазодилатуючу терапію при ПДГ-ПШ на 2 год раніше, знизивши потребу у VA-ЕСМО на 11% (Ertugay et al., 2024).

Мультицентровий аналіз 1990-2015 рр. фіксує падіння частки РАС у кардіохірургії з $\approx 60\%$ до $\approx 30\%$, причому найрізкіше скорочення спостерігалось у пацієнтів без високого ЛСО (Wang et al., 2022). За останні п'ять років спад продовжився, але КЛА лишається стандартом для реципієнтів з групи високого ризику та пацієнтів із тяжкою правошлуночковою дисфункцією (Xie et al., 2025).

Система PiCCO на основі транспульмональної термодилуції (ТПТД) у контексті серцевого трансплантата та первинної дисфункції графта (ПДГ) виступає малоінвазивним, але надзвичайно інформативним методом одночасного моніторингу серцевого викиду, об'ємів наповнення серця та наявності гіперволемії малого кола кровообігу. Впроваджений у клінічну практику на початку 2000-х років, він ґрунтується на болюсному введенні холодного розчину в центральну вену та реєстрації температурної кривої в периферійній артерії, що дає змогу розрахувати серцевий індекс (СІ), глобальний кінцеводіастолічний об'єм (GEDV), інтраторакальний кров'яний об'єм (ITBV) і екстраваскулярний легеневий об'єм (EVLW) (Monnet & Teboul, 2017).

Принцип дії методу полягає у вимірюванні зміни температури болюсу на артеріальному термісторі та інтеграції отриманої кривої за рівнянням Стюарта–Гамільтона. Показник EVLW, розрахований як різниця між загальним інтраторакальним тепловим об'ємом і ITBV, служить чутливим маркером гіперволемії малого кола кровообігу, що є одним із ранніх проявів ПДГ-ЛШ і бівентрикулярної ПДГ (Beurton et al., 2019).

Рання фаза ПДГ часто супроводжується наростанням гіперволемії малого кола кровообігу та падінням серцевого викиду ще до появи клінічної гіпотензії. Використання ТПТД у перші години після реперфузії дозволяє виявити зростання EVLW і зниження СІ значно раніше, ніж при стандартному

моніторингу артеріального тиску чи рутинній ехокардіографії, що дає змогу своєчасно коригувати об'ємну й інотропну терапію та запобігти прогресуванню до тяжкої ПДГ (Monnet & Teboul, 2017).

Водночас метод має свої обмеження. З огляду на інтермітентність болюсних вимірювань, аритмії можуть спричиняти помилки в обчисленнях, а дуже низький серцевий викид (<2 л/хв) іноді робить показники недостовірними. Додатково, уповільнений кровообіг при вазоконстрикції може спотворювати час проходження болюсу й занижувати об'єми (Monnet & Teboul, 2017).

У серіях, де PiCCO використовували замість Swan–Ganz, тривалість інвазивного моніторингу скорочувалася на ≈ 24 год, а початок вазодилатуючої терапії при правошлуночкової ПДГ відбувався на 2 год раніше, що знижувало потребу у VA-ECMO на 11 % (Kilercik et al., 2024).

Інтраопераційна та рання післяопераційна TEE стала незамінним інструментом для верифікації скоротливості правого й лівого шлуночків у реальному часі, а також для оцінки наповнення та об'ємного статусу при різких коливаннях після навантаження (Masarone et al., 2021; Power et al., 2017). Трансторакальна ехокардіографія, доповнена тканинним і спектральним доплером, дозволяє серійно відстежувати швидкість руху медіальної стінки ПШ і віддалені зміни діастолічної функції ЛШ, що нерідко сигналізує про прихований розвиток бівентрикулярної ПДГ задовго до зниження серцевого індексу (Barrett et al., 2024). Поряд із цим імпульсно-хвильовий доплер легеневої артерії забезпечує неінвазивну оцінку тиску в ЛА й опору, чутливу до раптового підвищення постнавантаження на ПШ ще до появи клінічної гіпотензії (Power et al., 2017).

Оновлені рекомендації ISHLT закликають використовувати КЛА селективно — насамперед при значному вихідному легенево-судинному

опорі чи вираженій правошлуночкової недостатності, тоді як базовий моніторинг пропонують будувати на поєднанні серійної TEE/TTE й малоінвазивних показників термодилуції або пульсового контурного аналізу, що дає змогу уважно відслідковувати динаміку серцевого викиду й заповнення шлуночків без надлишкового ризику інвазії (McGlothlin et al., 2012; Nosair et al., 2022). Такий багатокomпонентний підхід підвищує чутливість до ранніх, ще зворотних фаз ПДГ, дозволяє своєчасно вводити інгаляційний оксид азоту або ініціювати посилення інотропно-вазопресорної підтримки й таким чином знижує потребу у VA-ЕСМО та скорочує тривалість перебування у ВІТ.

1.6. Фармакологічна оптимізація гемодинаміки

У рамках фармакологічної оптимізації гемодинаміки при первинній дисфункції графта (ПДГ) після трансплантації серця пріоритетними є корекція як системної вазодилатації, так і низького серцевого викиду з мінімальним ризиком ускладнень. По–перше, норадреналін залишається вибором першої лінії для подолання вазодилатації завдяки потужному α_1 -адреноміметичному ефекту без значного збільшення міокардіального споживання кисню (Bloom et al., 2023). По–друге, серед інотропних агентів ключовим є вибір між мілриноном і левосименданом: мілринон, як інгібітор ФДЕ-3, підвищує цАМФ у кардіоміоцитах і викликає одночасне зниження постнавантаження, проте здатний спричиняти гіпотензію й аритмії, особливо при дозах $>0,5$ мкг/кг/хв. Левосимендан же, крім інотропного ефекту через підвищену чутливість тропоніну С до іонів кальцію, активує калієві АТФ-залежні канали судин і проявляє антиоксидантні властивості, що в дослідженнях корелювало зі зниженням потреби в екстракорпоральній мембранній оксигенації (VA-ЕСМО) на 30 % та поліпшенням виживаності (Girardis et al., 2022; Weis et al.,

2009). По-третє, інгаляційний монооксид азоту (20 ppm) забезпечує селективну легеневу вазодилатацію й зниження постнавантаження правого шлуночка, але результати щодо його впливу на виживаність після трансплантації поки залишаються неоднозначними (Clausen & Cantu, 2021; Meade et al., 2003). Нарешті, ISHLT надає алгоритми дозувань і поєднань вазопресорів та інотропів, що однак потребують подальшої рандомізованої валідації для формування остаточних протоколів лікування ПДГ (Velleca et al., 2023).

Під час ранньої фази після трансплантації серця, коли розвивається первинна дисфункція графта (ПДГ), добутамін відіграє ключову роль у підтримці серцевого викиду та корекції гемодинаміки. Цей інфузійний агент стимулює β_1 -адренорецептори з незначною активністю на β_2 і α_1 , що призводить до зростання цАМФ у кардіоміоцитах і покращення скоротливості без суттєвого підвищення споживання кисню міокардом. Добутамін має надзвичайно короткий період напіввиведення (≈ 2 хвилини), що забезпечує швидке досягнення стійкого ефекту та можливість оперативного титрування дози відповідно до гемодинамічних показників (Bloom et al., 2023).

Добутамін є синтетичним катехоламіном, що складається з рацемічної суміші двох енантіомерів: „позитивного“, який переважно діє як агоніст $\beta_1 > \beta_2$, та „негативного“ із частковою α_1 -адреноміметичною активністю. Зв’язуючись із β_1 -рецепторами, добутамін підсилює експресію L-кальцієвих каналів, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+} і покращуючи силу скорочення міокарда. Додаткова β_2 -активність сприяє помірній вазодилатації, що полегшує післянавантаження, тоді як слабка α_1 -активність дещо коригує загальний судинний тонус (Ruffolo, 1987).

Після початку інфузії ефект добутаміну настає вже через 1–2 хвилини, а період напіввиведення становить близько 2 хвилин. Стартова доза для корекції ПДГ — 2,5–5 мкг/кг/хв з поступовим збільшенням до 20 мкг/кг/хв залежно від

відповіді пацієнта. Титрування проводять за даними серцевого індексу (CI), тиску заклинення в легеневих капілярах та середнього артеріального тиску, щоб досягти оптимального балансу між інотропним ефектом і ризиком побічних реакцій.

У двоцентровому дослідженні Journal of Heart and Lung Transplantation пацієнти, які отримували добутамін, мали значно менший відсоток тяжкої ПДГ порівняно з тими, хто отримував адреналін (17,6 % проти 27,3 %; $p = 0,04$) і тих, хто переходив з одного препарату на інший (37,3 %) (Immohr et al., 2024). Крім того, підвищений ШІВ (що включає добутамін у розрахунок) корелює з тяжкістю ПДГ та короткостроковими прогнозом, підтверджуючи прогностичну цінність цього показника в післятрансплантаційному періоді (Venema et al., 2021).

Добутамін рекомендовано застосовувати при ПДГ із низьким серцевим викидом і гіпердинамічною легеневою циркуляцією, особливо коли норадреналін забезпечує лише корекцію післянавантаження. Згідно з сучасними ESC/АНА-рекомендаціями, добутамін слід розглядати як базисний інотроп у поєднанні з вазопресорами при дефіциті CI $< 2,0$ л/хв/м² та ТЗЛА > 16 мм рт. ст. (Bloom et al., 2023).

Найчастіші побічні реакції — тахікардія, аритмії (екстрасистоія, шлуночкова тахікардія), гіпотензія та міокардіальна ішемія. У меншості випадків спостерігали агресивні шлуночкові аритмії або значне зниження АТ при високих дозах (> 15 мкг/кг/хв) (Bloom et al., 2023).

У рандомізованому дослідженні NEJM добутамін продемонстрував подібну виживаність із мілриноном при кардіогенному шоці, але забезпечував швидше титрування інотропного ефекту без накопичення метаболітів у пацієнтів із нирковою недостатністю (Mathew et al., 2021).

Норадреналін є препаратом першої лінії для корекції гіпотензії при кардіогенному шоці й ПДГ після трансплантації серця завдяки потужному α_1 -адренергічному ефекту, що підвищує системний судинний опір (ССО) з обмеженим збільшенням ЧСС та споживання кисню міокардом. Він стимулює як α_1 -, так і β_1 -рецептори, що приводить до вазоконстрикції та помірного підсилення скорочувальної функції серця, підвищуючи середній артеріальний тиск (САТ) й органну перфузію (Bloom et al., 2023).

Норадреналін має високу афінність до α_1 -рецепторів судин, викликаючи потужну вазоконстрикцію, а також до β_1 -рецепторів кардіоміоцитів, підсилюючи цАМФ-опосередковану інотропію (Smith & Maani, 2025). Через це норадреналін здатний одночасно підвищувати ССО і підтримувати або злегка підвищувати серцевий викид (СВ), що особливо цінно при зниженні післянавантаження й дисфункції трансплантованого серця (Foulon & De Backer, 2018). Проте при дозах, що перевищують 0,5 мкг/кг/хв, може спостерігатися надмірне збільшення постнавантаження із зниженням СВ та погіршенням перфузії периферичних тканин (Hamzaoui et al., 2010). Крім того, порівняння з адреналіном при кардіогенному шоці показало, що норадреналін забезпечує стабільнішу гемодинаміку з меншим ризиком тахікардії та аритмій (Levy et al., 2018).

Рекомендована стартова доза становить 0,05–0,1 мкг/кг/хв із титруванням під контролем САТ (ціль 65–70 мм рт. ст.) та органної перфузії. Для уникнення коливань ефекту флуктуація дози не повинна перевищувати 0,02 мкг/кг/хв за один крок. При потребі високих доз (>0,5 мкг/кг/хв) слід розглядати додавання вазопресину або перехід на механічну підтримку (Bassi et al., 2013; Bloom et al., 2023).

Найпоширеніші ускладнення — аритмії (брадикардія, шлуночкові екстрасистоли), периферична ішемія внаслідок надмірної вазоконстрикції, а

також ризик міокардіальної ішемії при невідповідному підвищенні постнавантаження (Jesani et al., 2021; VanValkinburgh & Hashmi, 2025).

У порівнянні з фенілефрином, який викликає чисту α_1 -вазоконстрикцію з ризиком зниження СВ, та вазопресином, що не має β -активності, норадреналін забезпечує оптимальний баланс між підвищенням ССО і підтримкою інотропії (Bassi et al., 2013). Комбінація з малими дозами вазопресину може знизити потребу в високих дозах норадреналіну та зменшити ризик периферичних ускладнень (S. Mehta et al., 2013).

Під час первинної дисфункції графта після трансплантації серця адреналін (епінефрин) застосовується як резервний вазопресор–інотроп для корекції рефрактерної гіпотензії й низького серцевого викиду. Молекула адреналіну є неселективним агоністом усіх α - і β -адренорецепторів, що за низьких доз спричиняє переважно β_1 - та β_2 -ефекти (позитивна інотропія й вазодилатація), а за високих — α_1 -опосередковану потужну вазоконстрикцію (Ring et al., 2018). Завдяки цьому він одночасно підвищує середній артеріальний тиск (САТ), серцевий викид (СВ) і покращує коронарну перфузію, хоча водночас підвищує споживання кисню міокардом (Dalal & Grujić, 2025).

Адреналін, як природний катехоламін, активно взаємодіє з α_1 , α_2 , β_1 та β_2 рецепторами симпатичної нервової системи. При дозах $<0,1$ мкг/кг/хв домінують β_1 - і β_2 -ефекти, що забезпечують підвищення скоротливості без значної вазоконстрикції, тоді як при дозах $>0,1$ – $0,2$ мкг/кг/хв усе більше проявляється α_1 -опосередкована вазоконстрикція (Dalal & Grujić, 2025).

Плазмовий період напіввиведення адреналіну надзвичайно короткий — за даними StatPearls, менше ніж 5 хвилин (Dalal & Grujić, 2025). У низьких дозах адреналін підвищує СВ за рахунок β_1 -ефекту та знижує післянавантаження через β_2 -опосередковану вазодилатацію, тоді як при

збільшенні дози спостерігається різке підвищення ССО через α_1 -ефект. У рандомізованому дослідженні JACC застосування адреналіну в кардіогенному шоці спричинило короткочасне підвищення СО, але асоціювалося з вищою частотою аритмій та погіршеними результатами порівняно з норадреналіном (Levy et al., 2018). Аналогічно, у когорті пацієнтів з кардіогенним шоком застосування адреналіну показало схожий вплив на артеріальний тиск і СВ, але з вищою частотою побічних явищ проти норадреналіну (33 % проти 15 %, $p < 0,05$) (Levy et al., 2018).

Для підтримки САТ ≥ 65 мм рт. ст. найчастіше застосовують інфузію адреналіну в діапазоні 0,03–1,7 мкг/кг/хв, причому фармакокінетичне плато досягається через 10–15 хв. Починати інфузію рекомендовано з 0,03–0,05 мкг/кг/хв із титруванням кожні 5–10 хв відповідно до гемодинамічних показників.

Найчастіші ускладнення включають тахікардію, шлуночкові аритмії, гіпертензію, лактацидоз і підвищення споживання кисню міокардом, що може провокувати ішемію (Bloom et al., 2023).

Мілринон належить до іноділятаторів – інгібіторів фосфодіестерази типу III (іФДЕЗ, іPDE3), які запобігають деградації цАМФ у кардіоміоцитах та судинному ендотелії, сприяючи активації протеїнкінази А, фосфорилуванню кальцієвих каналів і структур м'язових філаментів. Це призводить до одночасного підвищення скоротливої здатності міокарда (позитивний інотропний ефект) та зниження післянавантаження через вазодилатацію (Ayres & Maani, 2025).

Після внутрішньовенної болюсної інфузії мілринон швидко досягає пікових концентрацій, що забезпечує початок інотропного ефекту протягом 5–15 хвилин. Завдяки поєднанню інотропії та вазодилатації мілринон підвищує серцевий індекс (СІ) та знижує системний й легеневий судинний опір (ССО,

ЛСО), що є критичним при первинній дисфункції графта, коли поєднуються низький викид і підвищене постнавантаження.

Мілринон включено в стандартний набір інотропів для ведення пацієнтів після трансплантації серця, де його початкова доза $>0\text{--}\leq 0,3$ мкг/кг/хв відзначена як мінімальна, а $>0,3\text{--}\leq 0,5$ мкг/кг/хв — як помірна підтримка для корекції інотропної функції графта (Velleca et al., 2023). У когортах реципієнтів майже 98 % отримували мілринон у комбінації з норадреналіном, що відображає його ключову роль у підтриманні СІ в перші 48 год після операції (Venema et al., 2021). Консенсус ISHLT визнає мілринон препаратом вибору для ПДГ-ЛШ і бівентрикулярної форми у випадках високого легеневого опору або неефективності катехоламінів (Kobashigawa et al., 2014).

Рекомендована стартова швидкість інфузії мілринону становить $0,25\text{--}0,5$ мкг/кг/хв із титруванням за даними СІ, середнього артеріального тиску (ціль $65\text{--}70$ мм рт. ст.) та легеневого капілярного тиску заклинення (ТЗЛА). Через ризик гіпотензії й потребу в додаткових вазопресорах дози вище $0,75$ мкг/кг/хв застосовують з обережністю.

Найчастіші ускладнення включають аритмії (шлуночкові екстрасистоли, фібриляція передсердь), гіпотензію, головний біль та тромбоцитопенію. У короткочасних дослідженнях після кардіохірургії мілринон асоціювався з підвищеним ризиком післяопераційної фібриляції передсердь, особливо при високих дозах і в поєднанні з іншими інотропами (Ayres & Maani, 2025).

Левосимендан підсилює скоротливість міокарда насамперед через підвищення чутливості тропоніну С до іонів кальцію, що не супроводжується додатковим споживанням АТФ, на відміну від традиційних інотропів (Ørstavik et al., 2014). Додатково він відкриває міокардіальні і судинні калій-АТФ-канали, спричиняючи вазодилатацію та зниження постнавантаження (De Luca et al., 2006). Менший внесок у його інотропну дію вносить інгібіція

фосфодіестерази III, порівняно з мілриноном — цей ефект у левосимендану є незначним (Pathak et al., 2013).

Левосимендан швидко розподіляється і метаболізується в печінці з утворенням активних метаболітів (OR-1896), які мають тривалий період напівжиття ($\approx 75\text{--}80$ год) порівняно з левосименданом ($1\text{--}1,3$ год) (Kivikko et al., 2002). Одноразова болюсна інфузія левосимендану викликає дозозалежне зниження тиску в легеневих капілярах, правому передсерді й середньому артеріальному тиску, водночас підвищуючи серцевий індекс і знижуючи легеневий та системний судинний опір (Slawsky et al., 2000). У кардіохірургічних пацієнтів СІ підвищується на $20\text{--}30\%$ без надлишкової тахікардії (De Luca et al., 2006).

Левосимендан застосовували у ролі ад'ювантної терапії ПДГ після трансплантації серця, показуючи зниження потреби в ЕСМО приблизно на 30% та покращення короткострокової виживаності в порівнянні зі стандартним веденням (Weis et al., 2009). Проміжні результати рандомізованих досліджень у кардіохірургії також продемонстрували кращу гемодинамічну толерантність і меншу потребу в додаткових інотропах порівняно з мілриноном (Quintero-Altare et al., 2024).

Рекомендована стратегія введення наступна складає болюс $6\text{--}12$ мкг/кг протягом 10 хв з подальшою інфузією $0,05\text{--}0,2$ мкг/кг/хв протягом 24 год, хоча в умовах ПДГ болюс часто упускають, щоб уникнути гіпотензії, і застосовують лише пролонговану інфузію (Harjola et al., 2018).

Левосимендан загалом добре переноситься: найчастіші ускладнення — гіпотензія ($\approx 6\text{--}7\%$), головний біль ($\approx 8\text{--}9\%$) й гіпокаліємія ($\approx 5\%$) (Nieminen et al., 2013; Pathak et al., 2013).

Мета-аналізи підтверджують, що левосимендан забезпечує подібне або краще підвищення СІ та зниження ССО порівняно з мілриноном, при цьому з

меншим ризиком гіпотензії й аритмій (Quintero-Altare et al., 2024). У пацієнтів із кардіогенним шоком левосимендан продемонстрував кращі показники виживаності на 30 діб проти добутаміну, хоча ці дані потребують подальшої валідації.

Крім інотропії та вазодилатації, левосимендан має антиоксидантні та протизапальні властивості, знижуючи експресію прозапальних цитокінів у моделях реперфузійного ушкодження. Він також покращує мікроциркуляцію та тканинну перфузію в умовах сепсису чи шоку, що може бути корисним при мультиорганному стресі в ПДГ (Farmakis et al., 2016; Gagliardi et al., 2025).

1.7. Механічні методи підтримки кровообігу

Механічні методи підтримки кровообігу (ММПК)—від внутрішньоаортального балонного контрпульсатора (ВАБК) до периферичної та центральної екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕСМО) і спеціалізованих шлуночкових допоміжних пристроїв (RVAD/LVAD)—застосовуються як «міст» до відновлення функції графта або виконання повторної трансплантації, коли фармакологічна терапія є недостатньою. ВАБК забезпечує мінімальне збільшення коронарного перфузійного тиску й зниження постнавантаження лівого шлуночка, тоді як VA-ЕСМО дозволяє повністю підтримати серцево-судинну систему та легені, забезпечуючи час для відновлення міокарда. RVAD та LVAD використовують у разі ізольованої правошлуночкової або лівошлуночкової дисфункції відповідно, часто з подальшою конверсією на довготривалу допомогу чи як «міст» до повторної трансплантації. Ключовими аспектами вибору та успішності є своєчасність імплантації (зазвичай протягом перших 24 годин після реперфузії), чіткі критерії відлучення (зниження потреби в підтримці до мінімальних рівнів

протягом 48–72 годин) та можливість переходу з одного пристрою на інший за необхідності (Bernhardt et al., 2023).

ВАБК найчастіше застосовують при легкій–помірній ПДГ-ЛШ з метою зниження постнавантаження лівого шлуночка та підвищення коронарної перфузії наприкінці діастоли. Після 2018 року використання ВАБК на листі очікування зросло втричі, що супроводжувалося скороченням часу перебування в листі та покращенням виживання до трансплантації без погіршення посттрансплантаційних результатів (Huckaby et al., 2020). Сучасні дані свідчать, що своєчасне встановлення ВАБК (як правило, протягом перших 6–12 годин після виявлення ПДГ) асоціюється з підвищенням однорічної виживаності до 65–70 % у порівнянні з 40–50 % при відсутності ММПК (Kwon et al., 2025). Критерії відлучення включають стабільний серцевий індекс $>2,2$ л/хв/м² і нормалізацію PCWP та LAP протягом 48–72 годин без збільшення дози вазопресорів.

VA-ЕСМО є золотим стандартом при тяжкій, рефрактерній ПДГ будь-якої форми, оскільки забезпечує повноцінну гемодинамічну й легеневу підтримку. Американські дані демонструють, що близько третини пацієнтів із тяжкою ПДГ на VA-ЕСМО не виживають до виписки, а 1-річна виживаність коливається навколо 40–50 % (Aleksova et al., 2023). Раннє впровадження (у межах 12–24 годин після трансплантації) підвищує шанси на успішне відлучення, яке досягається у 50–60 % випадків, якщо серцевий індекс тримається $>2,0$ л/хв/м² і ЛСО знижується до <3 WU протягом перших 72 годин (DeRoo et al., 2019).

RVAD встановлюють при ізольованій або домінантній правошлуночкової ПДГ (ПДГ-ПШ), коли підвищений легеневий судинний опір робить неможливою адекватну правошлуночкову екскурсію навіть за наявності фармакологічної підтримки. Тимчасові RVAD (через периферичні

канюлі до правого передсердя й легеневої артерії) дозволяють досягти зниження ЦВТ і поліпшення лівошлуночкової переднавантаження, що сприяє відновленню гемодинаміки протягом 5–7 днів у 65–70 % випадків (Silvestry et al., 2024). Одразу після стабілізації від RVAD зазвичай відлучають при ЦВТ <12 мм рт. ст. і значенні ЦВТ/ТЗЛА <0,6, із поступовим зменшенням потоку протягом 24–48 годин. В Україні така технологія на даний момент відсутня.

LVAD у випадку тяжкої або персистуючої ПДГ-ЛШ слугує «мостом» до відновлення функції донорського серця або до повторної трансплантації. Сучасні периферичні LVAD (напр., Impella) можуть забезпечити вихід до 5 л/хв, що часто дозволяє знизити потребу в ЕСМО або уникнути хірургічної канюляції (Drakos et al., 2012). Довготривала периферична допомога (через установку перманентного LVAD) показана у 10–15 % пацієнтів із відсутністю ознак відновлення функції протягом 7–10 днів; їхня 1-річна виживаність після повторної пересадки перевищує 80 % (Roesel et al., 2024).

Оптимальні терміни імплантації ММПК—у межах перших 24 годин після трансплантації при пацієнтах із гіподинамією та показниках СІ <2,0 л/хв/м², які не коригуються фармакологічно. Відлучення від ВАБК і короткострокових пристроїв (RVAD, периферична ЕСМО) можливе за покращення СІ >2,2 л/хв/м², стабільного САТ ≥65 мм рт. ст. і зниження дози підтримки до «мінімального» рівня протягом 48–72 годин. Для LVAD рішення про експлантацію або перехід на довготривалу допомогу ухвалюють після 7–10 днів без ознак відновлення або стабілізації функції. Ці критерії базуються на консенсусі ISHLT 2023 року, який рекомендовано адаптувати до індивідуального стану реципієнта та рівня ресурсів закладу (Saeed et al., 2023).

1.8. Вплив системної гемодинаміки на віддалені ускладнення.

У менеджменті пацієнтів із первинною дисфункцією графта після трансплантації серця важливо розуміти, як системні гемодинамічні параметри—зокрема середній артеріальний тиск (САТ) і середній перфузійний тиск (СПТ)—впливають на органи та спричиняють ускладнення. СПТ обраховують за формулою $\text{САТ} - \text{ЦВТ}$. Оптимізація перфузійного тиску є ключовим чинником, що дозволяє мінімізувати ризик гострої ниркової недостатності (ГНН), неврологічних ускладнень і ішемії шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Правошлуночкові гемодинамічні параметри корелюють із ризиком розвитку ГНН після трансплантації серця, причому підвищений центральний венозний тиск і низький серцевий індекс є незалежними предикторами тяжкості ГНН протягом 30 днів посттрансплантаційного періоду (Guven et al., 2018). Зниження СПТ нижче 55–60 мм рт. ст. асоціюється з підвищеним ризиком ГНН після кардіохірургічних втручань, що свідчить про необхідність підтримки адекватного перфузійного тиску для збереження функції нирок (Molina-Andujar et al., 2023). У пацієнтів із ПДГ швидке відновлення ефективного перфузійного тиску знижує частоту необхідності в нирковій замісній терапії, особливо коли СПТ утримується на рівні ≥ 65 мм рт. ст. протягом перших 24 годин після операції (Moll et al., 2024). Крім того, раннє збільшення СПТ до оптимального рівня сприяє зменшенню маркерів ниркової дисфункції та покращує довгостроковий прогноз пацієнтів (Cheruku et al., 2023).

Значні коливання артеріального тиску, зокрема падіння систолічного тиску до 50 мм рт. ст. або нижче протягом ≥ 10 хвилин, пов'язано із чотирикратним зростанням ризику ішемічного інсульту та післяопераційної когнітивної дисфункції після кардіохірургії (Gottesman et al., 2008). Менш виражені, але стійкі зниження САТ також корелюють із підвищеним ризиком

делірію та тривалих когнітивних порушень, особливо при СПТ <60 мм рт. ст. (McDonagh et al., 2014). Аналіз інтраопераційних фізіологічних змін показав, що нестабільність тиску й насичення артеріальної крові киснем є ключовими факторами, що сприяють постопераційним неврологічним ускладненням, і що їх стабілізація знижує частоту таких подій (Wermeskerken et al., 2000).

Гіпоперфузія кишечника під час кардіохірургії, зумовлена низьким СПТ, є основною причиною ішемії ШКТ; клінічно це проявляється тяжкими абдомінальними болями і часто залишається непоміченим до розвитку некрозу кишки (Allen, 2014; Amini & Nagalli, 2025). У разі зниження СПТ нижче 50 мм рт. ст. ризик мезентеріальної ішемії зростає більш ніж у п'ять разів, а при СПТ <45 мм рт. ст. це ускладнення розвивається у третини пацієнтів, що вимагає хірургічного втручання (Abboud et al., 2008). Своєчасне підтримання СПТ ≥ 65 мм рт. ст. дозволяє знизити ймовірність гострого ішемічного ураження кишки та покращити виживання пацієнтів у післяопераційному періоді (Lorusso et al., 2014).

Підтримка СПТ у межах 65–75 мм рт. ст. після трансплантації серця є ключовою для профілактики ГНН, неврологічних ускладнень і ішемії ШКТ, оскільки це забезпечує адекватну органну перфузію без надмірного післянавантаження на серце (Molina-Andujar et al., 2023). Використання комбінації норадреналіну та інотропів дозволяє досягти цілей САТ, а малоінвазивний моніторинг перфузійного тиску ($\text{СПТ} = \text{САТ} - \text{ЦВТ}$) забезпечує ранню корекцію терапії до того, як розвинуться органні ускладнення.

1.9. Висновки до Розділу 1.

1. Первинна дисфункція графта (ПДГ) є одним із найсерйозніших ускладнень після трансплантації серця, що виникає у перші 24 години після реперфузії та проявляється нездатністю трансплантованого серця забезпечити адекватну системну гемодинаміку. Впровадження класифікації ISHLT 2014 року значно поліпшило уніфікацію діагностики та досліджень цього ускладнення, чітко розмежувавши лівошлуночкову, правошлуночкову та бівентрикулярну дисфункцію.
2. Поширеність ПДГ після трансплантації серця є варіабельною та коливається від 2,3% до 36,2% у різних центрах. Тяжка форма ПДГ значно погіршує ранні й віддалені результати трансплантації, асоціюється з високою 30-денною смертністю, тривалим перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і значними економічними витратами на лікування.
3. Основними факторами ризику розвитку ПДГ є збільшений донорський вік, концентрична гіпертрофія лівого шлуночка донора та тривалий час холодової ішемії. Їхня взаємодія має синергетичний характер і суттєво підвищує ризик тяжких форм ПДГ, тому оптимізація вибору донорів і скорочення ішемічного часу є критично важливими.
4. Значну роль у розвитку ПДГ відіграють реципієнт-залежні фактори, серед яких підвищений легеневий судинний опір (ЛСО) є провідним. Іншими важливими факторами ризику є наявність цукрового діабету, ожиріння, хронічна ниркова недостатність та попереднє застосування пристроїв механічної підтримки кровообігу, таких як VA-ЕСМО чи LVAD.
5. Патофізіологічними механізмами ПДГ є ішемічно-реперфузійне ушкодження, активація комплементу й цитокінова буря, які призводять до пошкодження кардіоміоцитів, розвитку ендотеліальної дисфункції, зниження скоротливості міокарда та поглиблення гемодинамічних

порушень. Перспективними напрямками профілактики є застосування антиоксидантних і протизапальних стратегій.

6. У сучасній клінічній практиці для гемодинамічного моніторингу в ранньому післяопераційному періоді дедалі більше використовують малоінвазивні технології, такі як транспульмональна термодилуція (PiCCO) та ехокардіографія (ТТЕ/ТТЕ), що дозволяють раніше ідентифікувати початкові ознаки ПДГ та оперативно коригувати лікування, знижуючи потребу в механічній підтримці.

7. Вибір оптимальної фармакологічної терапії включає поєднання вазопресорів (зокрема, норадреналіну) й інотропів (добутамін, мілринон, левосимендан). Левосимендан, завдяки додатковим кардіопротекторним властивостям, є особливо перспективним препаратом, що може зменшувати потребу у VA-ЕСМО та поліпшувати виживаність.

8. У випадках тяжкої ПДГ важливу роль відіграють механічні методи підтримки кровообігу, такі як внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК), периферична або центральна екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), а також пристрої підтримки функції правого (RVAD) або лівого шлуночка (LVAD). Застосування механічних пристроїв дозволяє стабілізувати пацієнта, забезпечити необхідний час для відновлення функції графта або для проведення повторної трансплантації. Водночас вибір методу підтримки залежить від доступності обладнання, фінансових і технічних ресурсів медичного закладу та тяжкості гемодинамічних порушень.

9. Оптимізація системної гемодинаміки й підтримка адекватного перфузійного тиску є критично важливими для профілактики вторинних уражень органів. Недостатній або надмірний перфузійний тиск асоціюється з розвитком гострої ниркової недостатності, неврологічних ускладнень і

ішемії шлунково-кишкового тракту, що погіршує як короткострокові, так і віддалені результати лікування. Таким чином, контроль і корекція системного артеріального тиску в ранньому післяопераційному періоді є ключовими для мінімізації ризику мультиорганної недостатності та покращення загального прогнозу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

У ДНП «Інститут серця» МОЗ України проведено ретроспективний когортний аналіз аналізів лікування 130 дорослих реципієнтів серця у відділенні інтенсивної терапії у гострому післяопераційному періоді, трансплантованих між січнем 2020 р. та липнем 2025 р.

Етичні принципи та конфіденційність

Протокол дослідження затверджено вченою радою хірургічного факультету НУОЗ України імені П. Л. Шупика та локальною етичною комісією ДНП «Інститут Серця» МОЗ України. Дослідження здійснене відповідно до принципів Декларації Гельсінкі (2013); персональні дані пацієнтів були повністю анонімізовані, що дозволило відмовитися від індивідуальної інформованої згоди. Не включали осіб молодших 18 років, випадки повторної або комбінованої трансплантації та відсутності медичної документації.

Було застосовано дві незалежні, але взаємодоповнюючі стратегії поділу тієї самої вибірки:

1. Фармакологічний підхід. Унаслідок припинення постачання мілринону у 2023 р. частина хворих отримувала левосимендан $0,1\text{--}0,2 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ протягом 24 год (група Левосимендан), тоді як попереднім пацієнтам призначали мілринон $0,5\text{--}0,75 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ (група Мілринон). Перехід був зумовлений суто логістичними обставинами, що мінімізувало ризик селекційного упередження.

2. Моніторинговий підхід. Частина анестезіологів при анестезіологічному забезпеченні ТС залишалося вірним плановому встановленню катетера Swan–Ganz (КЛА), тоді як інші обмежувалися артеріальною та центральною венозною лініями та ехокардіографією. Таким чином сформовано групу «Без КЛА» (35 пацієнтів) та групу «З КЛА» (95 пацієнтів).

Зазначені способи стратифікації відображають реальну клінічну практику центру й дозволяють паралельно оцінити вплив різних схем інотропної підтримки та ступеня інвазивності моніторингу на післяопераційний перебіг.

У дослідженні одна й та сама когорта навмисно аналізувалася двічі окремо: спершу за застосованим іноділятором (левосимендан vs мілринон), а потім за ознакою моніторингу (КЛА vs без КЛА); такий підхід є статистично припустимим як форма попередньо визначених стратифікованих порівнянь за умови прозорого декларування двох незалежних клінічних запитань, використання ідентичних визначень кінцевих точок і часових вікон (у т.ч. VIS/VIS-AUC у 0–120 год), а також контролю систематичних похибок у кожному з двох аналізів (перевірка базової порівнянності груп, корекція ключових коваріат). Логіка такого «подвійного зрізу» випливає з фактичних клінічних шляхів ведення пацієнтів (рутинні практики окремих анестезіологів щодо КЛА та логістично зумовлена заміна мілринону на левосимендан), отже страти не є довільними і відображають реальну тактику; водночас ми заздалегідь зафіксували первинність/вторинність гіпотез та трактували множинні порівняння консервативно (акцент на ефектах та 95% ДІ, з урахуванням корекції за потреби). Усвідомлюючи, що розщеплення вибірки зменшує статистичну потужність та не тестує формально взаємодію між «препаратом» і «типом моніторингу», ми подали підгрупові результати як

підтверджувальні для двох окремих клінічних рішень, не змішуючи висновки між осями аналізу. Така організація аналізу відповідає ретроспективному дизайну, зберігає клінічну інтерпретованість і мінімізує ризик змішування ефектів, дозволяючи робити валідні висновки в межах кожного з двох заздалегідь окреслених питань.

Дані отримували з листків спостереження відділення інтенсивної терапії та історій хвороби.

Центральною первинною кінцевою точкою була чотирикомпонентна композитна подія: V-A ЕКМО $\geq$ 5-ї доби, початок замісної ниркової терапії (ЗНТ), вентилятор-асоційована пневмонія або тяжкі неврологічні ускладнення.

Окремо фіксували гостре пошкодження нирок за KDIGO 2012 (Khwaja, 2012), тривалість перебування у ВІТ, госпітальну смертність та інші клінічні показники. Дози вазоактивних препаратів і кількість симпатоміметиків конвертували у бал за шкалою ШІВ (Таблиця 2.1) (Belletti et al., 2021).

Таблиця 2.1.

Шкала Інотропів та Вазопресорів версії 2020 року

100	* дозу	Адреналіну	мкг/кг/хв	+
100	* дозу	Норадреналіну	мкг/кг/хв	+
50	* дозу	Левосимендану	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Мілринону	мкг/кг/хв	+
10	* дозу	Фенілефрину	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Добутаміну	мкг/кг/хв	+
1	* дозу	Допаміну	мкг/кг/хв	

У доопераційному періоді переважна більшість хворих мала кінцеву стадію серцевої недостатності різного походження, а також у значній частині випадків довго перебувала на терапевтичному лікуванні та мала декілька госпіталізацій в анамнезі, а також кардіохірургічні операції в анамнезі.

Інтраопераційний період у всіх пацієнтів проходив за нижчевказаним протоколом, однаковим у пацієнтів всіх груп.

Щойно пацієнт опинявся в операційній, першочергово розпочинали моніторинг: під'єднували датчик пульсоксиметрії, наклеювали електроди для безперервної 12-відведеної ЕКГ, активували BIS-систему для контролю глибини анестезії та встановлювали сенсори церебральної оксиметрії, що працюють на принципі близькоінфрачервоної спектроскопії, аби оцінити перфузію. Далі пунктували периферичну вену катетером не меншим за G18 і канюлювали променеву артерію катетером G20 для інвазивного вимірювання артеріального тиску. У випадку вираженої гемодинамічної нестабільності центральний венозний катетер та інтрод'юсер для катетера Swan–Ganz ставили пацієнтові ще до індукції, під місцевою анестезією лідокаїном і при збереженій свідомості.

Індукцію проводили за наступною схемою: пропофол 1–1,5 мг/кг, фентаніл 1,5–2,5 мкг/кг та рокуронію бромід 1–1,2 мг/кг. Після інтубації розпочинали штучну вентиляцію на Mindray A9, а глибину наркозу підтримували севофлюраном, орієнтуючись на BIS-індекс 40–60. За підвищення частоти серцевих скорочень або артеріального тиску вводили додаткові болюси фентанілу по 100 мкг. Газовий склад артеріальної крові контролювали за допомогою аналізатора Radiometer ABL800.

Інтраопераційна імуносупресія включала: метилпреднізолон 500 мг у 100 мл 0,9 % NaCl до індукції та ще 500 мг болюсно безпосередньо перед зняттям аортального затискача; тимоглобулін 1,25 мг/кг у 50 мл 0,9 % NaCl,

поданий шприцевим насосом зі швидкістю 3–5 мл/год; для профілактики цитокінового вивільнення перед стартом тимоглобуліну вводили 20 мг дифенгідраміну внутрішньовенно. Антибіотикопрофілактику здійснювали меропенемом 1 г болюсно за 30 хв до шкірного розрізу.

Перед канюляцією магістральних судин для штучного кровообігу пацієнт отримував гепарин 300 ОД/кг. Якщо активований час згортання перевищував 480 с, переходили до канюляції.

Процедуру штучного кровообігу виконували за наступною методикою: 1200 мл праймінгового розчину, помірна гіпотермія, ламінарний потік $2,2\text{--}2,5 \text{ л}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$, середній артеріальний тиск понад 60 мм рт. ст., діурез понад $1 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$. Час реперфузії трансплантата становив третину-половину загального періоду ішемії.

Усі випадки трансплантації серця проводили із застосуванням бікавального методу. Цей сучасний спосіб передбачає окреме виділення та подальший анастомоз верхньої й нижньої порожнистих вен, на відміну від класичної біатріальної техніки, де передсердя донора зшивають із єдиним залишком передсердь реципієнта. Це точніше відтворює анатомію правого передсердя, забезпечує природний венозний приплив і суттєво зменшує імовірність порушень ритму, насамперед післяопераційної фібриляції передсердь.

Ортотопічну трансплантацію серця здійснювали через серединну стернотомію з канюляцією верхньої й нижньої порожнистих вен. Якщо хворий уже перебував на передопераційній екстракорпоральній мембранній оксигенації, у ході операції виконували конверсію на штучний кровообіг через раніше встановлені канюлі. У разі наявності повторних кардіохірургічних операцій канюлювали стегові артерію й вену; для решти пацієнтів артеріальну канюлю рутинно встановлювали у висхідну аорту.

Щоб скоротити тривалість штучного кровообігу, експлантацію серця реципієнта проводили безпосередньо перед доставкою донорського органа до операційної. Захист донорського серця забезпечували прокачуванням кардіоплегічного розчину Кустодіолу. Серце транспортували у спеціальній холодильній камері з підтриманням температури 8–10 °С.

Після кардіоплегії та видалення серця реципієнта послідовно формували шви між донорськими й реципієнтськими структурами: спочатку ліве передсердя, далі нижня й верхня порожнисті вени, за ними легеневий стовбур і, зрештою, висхідна аорта.

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам проводились наступні дослідження:

- Загальноклінічні (аналіз карт спостереження пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, медичних карт стаціонарного хворого);
- Лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, включно з газовим складом, електролітами, кислотно-основним балансом);
- Інструментальні (ЕКГ-моніторинг, пульсоксиметрія, інвазивне вимірювання артеріального тиску, вимірювання центрального венозного тиску, тиску заклинювання легеневої артерії, тиску в легеневій артерії, системного судинного опору, легеневого судинного опору, серцевого викиду методом термодилуції, трансторакальна та черезстравохідна ехокардіографія);
- Статистичні – t-критерій Велча, U-критерій Мана-Уїтні, χ^2 , тест RMANOVA (Repeated Measures ANOVA, тест ANOVA для повторних вимірювань), LMM (linear mixed model, лінійна змішана модель), GLMM (generalized linear mixed model, узагальнена лінійна змішана модель). Статистичний аналіз виконано у програмному забезпеченні JASP. Для опису кількісних змінних використовували середнє $\pm$ стандартне відхилення або ж медіану та міжквартильний розмах (Me [Q1–Q3]), залежно від типу розподілу. Для якісних змінних вказували абсолютну і відносну частоту. Рівень значущості було встановлено на рівні $< 0,05$.

Первинним етапом збору інформації стала всебічна загальноклінічна оцінка, яка дала змогу деталізувати передопераційний стан, анамнестичні дані

та перебіг серцевої недостатності до трансплантації. Усі показники брали з первинної медичної документації: листків спостереження пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, історій хвороби.

Насамперед реєстрували демографічні характеристики: вік, стать, зріст, масу тіла, індекс маси тіла й площу поверхні тіла. Ці параметри впливають на дозування симпатоміметичної та вазопресорної терапії, розрахунок об'єму інфузій та ймовірність післяопераційних ускладнень.

Окремо аналізували клініко-анамнестичні особливості термінальної серцевої недостатності: етіологію (дилятаційна, ішемічна чи інша кардіоміопатія), тривалість захворювання, частоту госпіталізацій через декомпенсацію.

Функціональний статус оцінювали за шкалами NYHA та ASA. Щоб відобразити системну декомпенсацію, враховували число госпіталізацій, тривалість перебування у відділенні реанімації до трансплантації та необхідність життєзабезпечення — штучну вентиляцію легень, та ЕКМО як міст до пересадки.

Також проводили облік супутніх захворювань — артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, хронічної ниркової недостатності, аритмій (зокрема фібриляції передсердь), хронічного обструктивного захворювання легень та інших патологій, здатних ускладнити післяопераційний період.

Нарешті, збирали дані про попередні кардіохірургічні втручання, імплантацію кардіостимуляторів, а також про застосування інотропної, вазопресорної та антиаритмічної терапії. Ця інформація дозволяла оцінити ступінь ремоделювання міокарда, ризик ПДГ та визначити технічні нюанси майбутньої операції.

Лабораторний блок дослідження був спрямований на всебічну оцінку метаболічного профілю, функціональних резервів життєво важливих систем і відстеження динаміки ключових гомеостатичних показників у до- та післяопераційні етапи.

Проводили розширений біохімічний скринінг крові, аналіз газів, електролітів і кислотно-основної рівноваги. Окремо визначали маркери функції нирок — концентрації сечовини та креатиніну з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою Кокрофта-Голта. Печінковий профіль охоплював активність аланін- і аспартатамінотрансферази, показники загального білка й альбуміну, що дають уявлення про білково-синтетичний потенціал та енергетичний резерв пацієнта.

Електролітний обмін оцінювали за рівнями натрію й калію, особливо критичними для функціонування трансплантованого серця; тому післяопераційний моніторинг цих іонів здійснювали з мінімально можливими інтервалами. Кислотно-основний статус та газовий склад артеріальної крові (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, надлишок основ, сатурація O₂) визначали за допомогою газового аналізатора, що давало змогу корегувати респіраторну підтримку, оцінювати перфузію тканин і своєчасно виправляти метаболічні розлади протягом усього периопераційного періоду. Також визначали рівень лактату як показника гіпоксії тканин.

У дослідженні використовувались також загальноклінічні показники крові, зокрема кількість еритроцитів, гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), що дозволяло оцінити наявність запального процесу, ризик кровотечі, анемію чи імунні реакції. У післяопераційному періоді лабораторні тести проводились щонайменше один раз на добу або частіше при клінічних показаннях.

Отримані лабораторні дані стали фундаментом для безперервного спостереження за пацієнтами, дозволяючи вчасно розпізнавати ранні ознаки органної дисфункції й аргументовано коригувати інфузійну терапію, налагоджувати діаліз чи змінювати медикаментозні схеми. Крім того, ці показники лягли в основу розрахунку низки кількісних змінних, використаних згодом у статистичному аналізі результатів лікування в обох підгрупах дослідження.

Електрокардіографія була ключовим інструментом контролю електричної активності серця після трансплантації. Усі включені хворі перебували під цілодобовим ЕКГ-наглядом за допомогою багатоканальних моніторів, які безперервно реєстрували щонайменше три відведення—зазвичай II, V5 та aVF—паралельно відстежуючи R-R інтервали для аналізу ритму. Додатково виконували 12-канальні записи, що давали змогу виявляти аритмії, ішемічні зміни, гіпертрофію шлуночків, електролітні зсуви та порушення реполяризації. Особливий акцент робили на своєчасне розпізнавання фібриляції передсердь, шлуночкових аритмій, блокад провідності та ознак міокардіальної ішемії, оскільки ці стани безпосередньо впливають на стратегію гемодинамічного контролю, корекцію дозової схеми препаратів та вибір тактики утримання або відновлення синусового ритму (Рисунок 2.1).



Рис. 2.1. Моніторинг ЕКГ у відділенні інтенсивної терапії.

Моніторинг SpO_2 здійснювався у всіх хворих протягом післяопераційного етапу за допомогою пульсоксиметрії – основного неінвазивного методу спостереження. Технологія ґрунтується на фотоплетизмографічному принципі з використанням різного поглинання світлових хвиль оксигенованою та дезоксигенованою формами гемоглобіну в червоній та інфрачервоній ділянках спектру.

При операціях з пересадки серця пульсоксиметричний контроль має ключове значення для діагностики кисневої недостатності та оцінки якості оксигенації під час післяопераційного періоду.

Динаміка сатурації розглядалась як маркер стабільності дихальної функції, початкових проявів гіпоксії, ПДГ або респіраторних ускладнень.

Отже, пульсоксиметрія становила основу постійного контролю за достатністю оксигенації впродовж всього периопераційного процесу та була невід'ємною частиною стандартного моніторингу при веденні пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії після пересадки серця.

Інвазивне вимірювання тиску є «золотим стандартом» контролю гемодинаміки в кардіохірургії та трансплантаційній практиці, що забезпечує точну оцінку артеріального тиску, центрального венозного тиску (ЦВТ), а також дозволяє проводити багатоетапний моніторинг та динамічну інтерпретацію стану пацієнта у реальному часі.

У нашій когорті післятрансплантаційних пацієнтів безперервне інвазивне моніторування артеріального тиску (АТ) здійснювали через катетеризацію променевої артерії катетером 20 G за методикою Сельдінгера та під ультразвуковим контролем. Радіальну артерію обирали завдяки її поверхневому розташуванню, низькому ризику інфекційних і ішемічних ускладнень та можливості швидко оцінити колатеральний кровообіг за допомогою модифікованого тесту Аллена (Williams et al., 2025). За неможливості пункції або при вазоспазмі використовували альтернативні доступи (стегновий чи ліктьовий), що фіксувалося в протоколі.

Катетер з'єднували з одноразовим, герметичним поліуретановим контуром, заповненим 0,9 % розчином NaCl, гепаринізованим (2 ОД/мл) для профілактики тромбозу. Контур підключали до прес-манжети, нагнітаючи тиск 300 мм рт. ст., що забезпечує автоматичну промивку зі швидкістю ≈ 3 мл/год і миттєвий промивальний тест для перевірки частотної характеристики системи. Трубки фіксували мінімальною довжиною та без зайвих кранів, щоби уникнути надмірного демпфування хвилі.

Домовленою зовнішньою точкою нульового рівня слугувало четверте міжребер'я по середній пахвовій лінії). Після позиціонування датчика на цій

висоті систему обнуляли, а далі герметизували та повторно перевіряли нуль перед початком штучного кровообігу, після повернення трансплантата в роботу, а також кожні 8 год або за появи підозри на дрейф базової лінії.

Артеріальну хвильову форму, а також систолічний, діастолічний і середній АТ реєстрували на моніторі Mindray BeneVision. Для подальшої статистичної обробки з документації вибирали значення САТ у часових точках 1, 6, 12, 24, 48 та 72 год після завершення ТС.

Катетери перевіряли кожні 4 год на предмет кровоточивості, інфільтрату чи ішемії дистальних структур; повна заміна системи проводилася не рідше ніж раз на 7 діб або при ознаках контамінації. Після видалення катетера місце пункції притискали компресійною бандажною системою до досягнення гемостазу та збереження перфузії кисті.

За такою ж вищеописаною методикою реєструвались показники інших тисків – центрального венозного тиску, тиску в легеневій артерії.

У пацієнтів нашої когорти інвазивний моніторинг правих відділів серця здійснювали за допомогою багатопросвітнього термодилуційного катетера Swan–Ganz (7,5 F; довжина 110 см). Катетер має чотири функціональні канали — проксимальний правопередсердний (синій), проксимальний інфузійний (білий), дистальний легенево-артеріальний (жовтий) і термісторний (червоно-білий), а також балон для флоу-дирекції; усі вони розміщені з інтервалом 30–4 см від дистального кінця, що дозволяє одночасно інфузувати розчини, реєструвати тиски, змішану венозну сатурацію та виконувати термодилуційні вимірювання.

Після ультразвукової пункції правої внутрішньої яремної вени методом Сельдінгера вводили 8 F провідниковий інтрод'юсер, через який у стерильних умовах проводили катетер. Орієнтиром правильного просування слугували характерні зміни хвильових форм тиску: правопередсердна, правошлуночкова,

легенево-артеріальна та «заклинювальна»-хвиля при балоні, роздмуханому 1,5 мл повітря. Орієнтовні відстані під час вставлення з яремного доступу— 20 см до правого шлуночка, 30 см до легеневої артерії, 40 см до оклюзійної позиції. Після дефляції балона катетер фіксували шовною лігатурою.

Кардіальний викид (CO) визначали болюсною термодилуцією промитим катетером: тричі вводили 10 мл фізрозчину кімнатної температури у праве передсердя; термістор реєстрував криву охолодження в легеневій артерії, а програмний модуль обчислював площу під кривою відповідно до рівняння Гамільтона-Стюарта. За умови відхилення кожного результату < 10 % від середнього їх усереднювали та автоматично індексували до площі тіла. У катетерах із вбудованою гріючою філаментною спіраллю застосовували неперервний метод (CCO): імпульсне підігрівання крові у правому шлуночку й реєстрація термістором у легеневій артерії давали змогу оновлювати CO кожні 30–60 сек (Рисунок 2.2).

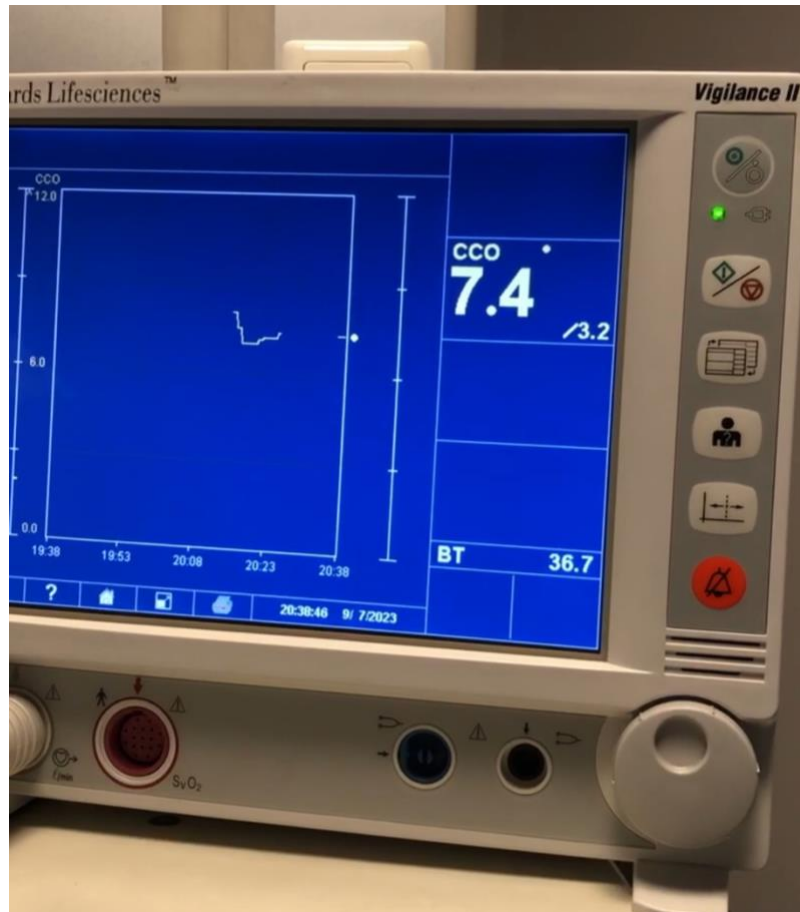


Рис 2.2. Розрахунок СВ методом термодилуції неперервним методом у катетерах із вбудованою гріючою філаментною спіраллю.

Окрім СВ система забезпечувала безперервний запис легенево-артеріальних тисків (сисТЛА, діатЛА, серТЛА), тиску заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), правопередсердного тиску (ЦВТ) та змішаної венозної сатурації (SvO₂). На їх основі автоматично розраховували:

- градієнт транспульмонального тиску (ТПГ = серТЛА – ТЗЛА) — як показник легеневої судинної реакції;
- легеневий судинний опір (ЛСО) за формулою $\text{ЛСО} = (\text{серТЛА} - \text{ТЗЛА}) / \text{СВ} \times 80$ (в дин·с·см⁻⁵);
- системний судинний опір (ССО) за формулою $\text{ССО} = (\text{серАТ} - \text{ЦВТ}) / \text{СВ} \times 80$ (в дин·с·см⁻⁵).

Таким чином, катетер Swan–Ganz забезпечував комплексну оцінку перед- і постнавантаження, контрактильності та судинного опору трансплантованого серця, що дозволяло індивідуалізувати вазоактивну підтримку та контролювати ранню правшлуночкову недостатність (Рисунок 2.3).



Рис 2.3. Катетеризована внутрішня яремна вена двома катетерами: трьохпросвітним центральним венозним катетером, та 8 F інтрод'юсером, через який заведено катетер Swan-Ganz.

У нашому центрі ехокардіографія є головним візуалізаційним інструментом на всіх етапах лікування: від доопераційного скринінгу до раннього післяопераційного моніторингу трансплантата. Її універсальність — можливість одночасно оцінити структуру, функцію й гемодинаміку — робила метод незамінним у стратегії індивідуалізованої терапії при серцевій трансплантації.

Планові дослідження виконували на системах GE Venue, Vivid E95 та Philips EPIQ CVx з мультичастотними фазованими датчиками (1,5–4 МГц для ТТЕ; 3–7 МГц для ЧСЕ). Усі зображення фіксували у форматі DICOM.

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ). У динаміці щодня протягом перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії реєстрували стандартні парастернальні, верхівкові й субстернальні позиції згідно з рекомендаціями ASE/EACVI 2015 року, що містять оновлені нормальні розміри всіх чотирьох камер (Lang et al., 2015). Фракцію викиду лівого шлуночка обчислювали біапікальним методом Сімпсона; індекс ударного об'єму й серцевий індекс визначали за VTI LVOT.

Функцію правого шлуночка оцінювали за TAPSE, S', RV-FAC, RV-MPI та індексом пульсації легеневої артерії (PAPi); граничні значення брали із керівництва ASE 2010 р. (Rudski et al., 2010). Систолічний тиск у легеневій артерії розраховували за піковою швидкістю трикуспідальної регургітації з поправкою на правопередсердний тиск.

Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕ). Зонд вводили в анестезії, пацієнт був інтубований і вентильований. Маніпуляції проводили в суворій відповідності до багатоплощинного 28-проекційного протоколу ASE / SCA 2013 р., що визначає послідовність середньостравохідних, короткошлункових та трансгастральних вікон для комплексного огляду порожнини серця,

клапанних протезів і судинних анастомозів (Hahn et al., 2013). Основними клінічними завданнями були:

- верифікація адекватного наповнення камер та оцінка об'єму кровообігу;
- оцінка аортальних і венозних анастомозів на предмет стенозу;
- безперервний доплерівський контроль градієнтів через мітральний і трикуспідальний клапани трансплантата.

Комплексне застосування ТТЕ й ЧСЕ дозволило поєднати високу часову роздільну здатність черезстравохідного доступу з можливістю серійних неінвазивних спостережень трансторакальним шляхом, забезпечивши повний спектр морфологічної й функціональної інформації для персоналізованого гемодинамічного ведення реципієнтів серця (Рисунок 2.4).

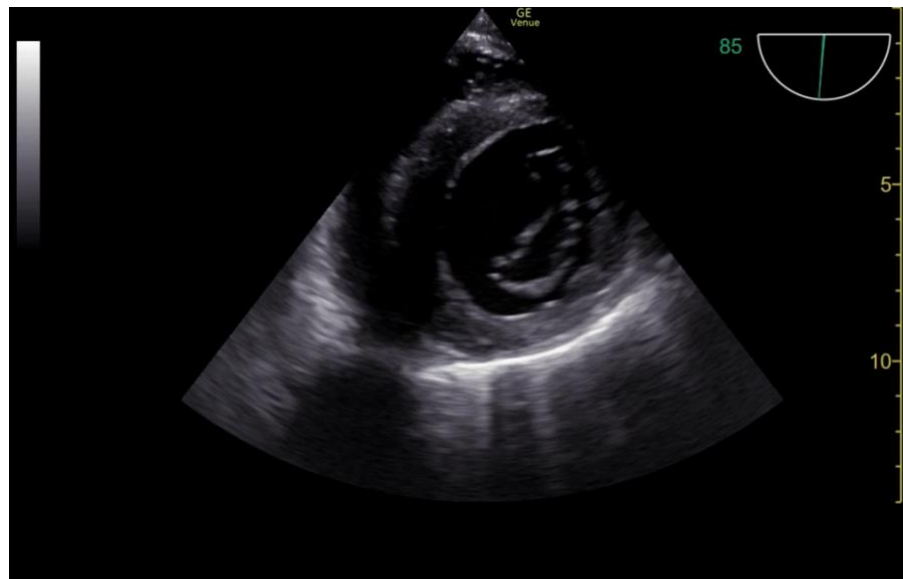


Рис. 2.4. ЧсЕхоКГ, позиція трансгастральний базальний вид по короткій вісі, «fishmouth view», на якій добре видно радіальну скоротливість ЛШ, стулки мітрального клапану.

Статистичний аналіз

Нормально розподілені змінні описували як середнє $\pm$ SD, інші — медіаною та міжквартильним розмахом (interquartile range (IQR)).

Категоріальні дані подавали у відсотках. Базові характеристики та первинні кінцеві події порівнювали t-тестом Велча або критерієм Манна-Уїтні; для якісних показників — χ^2 -критерієм. Динаміку доз симпатоміметиків аналізували узагальненою лінійною змішаною моделлю (GLMM). Для окремих препаратів застосовували повторні ANOVA та лінійні змішані моделі (LMM). ШІВ і кількість вазоактивних засобів у фіксовані часові точки перевіряли U-тестом Манна-Уїтні, а середній артеріальний та центральний венозний тиск — LMM із підтвердженням U-критерієм Манна-Уїтні. Рівень значущості встановлювали при $p < 0,05$; усі обчислення виконано у JASP 0.19.

Таким чином, з огляду на єдину клінічну когорту, подвійна стратифікація — «левосимендан проти мілринону» та «моніторинг з КЛА проти відсутності КЛА» — надає можливість комплексно оцінити вплив як вибору інотропної підтримки, так і ступеня інвазивності моніторингу на післяопераційні результати серцевої трансплантації.

Висновки

1. У дослідженні ретроспективно проаналізовано 130 реципієнтів серця, яких трансплантували в ДНП «Інститут серця» МОЗ України у 2020 – 2025 рр., що забезпечило однорідну клінічну когорту для подальшого статистичного вивчення післяопераційного перебігу.
2. Протокол отримав схвалення локальної етичної комісії, відповідав Декларації Гельсінкі, а медичні дані були повністю анонімізовані, що виключило потребу в індивідуальній інформованій згоді.
3. Єдина вибірка стратифікована двома незалежними способами: за схемою інотропної підтримки (левосимендан проти мілринону) та за ступенем інвазивності моніторингу (з катетером Swan–Ganz проти без нього), що дало змогу паралельно оцінити фармакологічний і технологічний вплив на результати лікування.

4. Всі операції виконано бікавальним методом ортотопічної трансплантації із стандартним анестезіологічним протоколом, помірною гіпотермією штучного кровообігу та уніфікованою схемою імуносупресії, що мінімізувало міжгрупові технічні відмінності.
5. Основним «золотим стандартом» гемодинамічного контролю слугувало безперервне інвазивне вимірювання артеріального тиску через променеву артерію, виконане під ультразвуковим наглядом і з ретельним калібруванням системи.
6. У пацієнтів із встановленим катетером Swan–Ganz отримували розширений набір показників — ЦВТ, ТЗЛА, серТЛА, СВ, ССО, ЛСО і транспульмональний градієнт, що забезпечило детальну оцінку перед- і постнавантаження трансплантата.
7. Щоденна трансторакальна ехокардіографія у відділенні інтенсивної терапії, підкріплена черезстравохідною візуалізацією, дала можливість контролювати геометрію й функціональний стан обох шлуночків, анастомозів та клапанів у реальному часі й своєчасно виявляти ранню дисфункцію трансплантата.
8. Лабораторний блок включав розширений біохімічний, газоелектролітний та гематологічний скринінг, що, у поєднанні з неінвазивним пульсоксиметричним і ЕКГ-моніторингом, забезпечував раннє виявлення метаболічних зрушень, інфекційних та тромботичних ускладнень.
9. Статистичну обробку виконано в JASP 0.19 із використанням t-тесту Велча, U-тесту Манна-Уїтні, RM-ANOVA, LMM та GLMM; поріг значущості встановлено на рівні $p < 0,05$, що дозволило коректно аналізувати як одноразові, так і повторні вимірювання у часовій динаміці.

Таким чином, описані матеріали та методи забезпечують високий рівень стандартизації, багаторівневий моніторинг і статистичну достовірність, необхідні для надійної оцінки впливу вибору інотропної стратегії та інвазивного моніторингу на ранні післяопераційні результати трансплантації серця.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

Демографічні та клінічні характеристики загальної когорти пацієнтів, проаналізованих в рамках дисертаційного дослідження, надано в таблиці 3.1. Загальна кількість пацієнтів склала 130 осіб.

Таблиця 3.1.

Демографічна характеристика загальної когорти пацієнтів

Показник	Тип*	Статистичне представлення	Мінімум	Максимум
Вік, років	Me [Q1;Q3]	47,1 (41,3 ; 52,0)	21	63
Зріст, см	M $\pm$ SD	174,5 $\pm$ 6,1	162	189
Маса тіла, кг	Me [Q1;Q3]	85 (78 ; 94)	64	114
Індекс маси тіла, кг/м ²	M $\pm$ SD	28,3 $\pm$ 3,0	22,0	36,3
Площа поверхні тіла, м ²	Me [Q1;Q3]	2,02 (1,92 ; 2,14)	1,70	2,40
Стать, n (%)	Частота (%)	♂— 100 (76,9 %), ♀ — 30 (23,1 %)	—	—

Примітка: *Тип подання обрано відповідно до P-value тесту Шапіро–Вілکا: при $p < 0,05$ —медіана (25;75 квантилі), при $p \geq 0,05$ —середнє $\pm$ SD.

Типові пацієнти належали до середнього вікового діапазону: медіана віку становила 47 років із міжквартильним розмахом 41–52 роки, що свідчить про відносно ущільнене розподілення без виражених «молодих» чи «літніх» хвостів. На гістограмі видно однопіковий, але асиметричний розподіл зі збільшенням значень у межах 45–55 років і подовженим «хвостом» у бік молодших пацієнтів. Така негативна (ліворуч спрямована) асиметрія підтверджується значущим результатом тесту Шапіро–Вілка ($p < 0,001$), через що для опису використано медіану й міжквартильний розмах. Практично половина вибірки зосереджена в робочому віці, що відображає критерії

відбору реципієнтів і природну епідеміологію термінальної серцевої недостатності (Рисунок 3.1).

Попри те, що зріст розподілявся нормально ($p = 0,060$), коефіцієнт варіації був невисоким ($\pm 6,1$ см), і середній зріст 174,5 см узгоджується з показниками загальної популяції дорослих українців. Натомість маса тіла порушувала нормальність ($p = 0,017$), що зумовило подання її у вигляді медіани 85 кг з інтерквартильним діапазоном 78–94 кг; це разом із середнім ВМІ $28,3 \pm 3,0$ кг/м² характеризує більшість реципієнтів як таких, що належать до категорії надмірної ваги. Площа поверхні тіла, хоч і демонструвала лише граничну відхилену від нормального розподілу ($p = 0,048$), теж подана як медіана 2,024 м² [1,922–2,136 м²] для збереження одноманітності викладення за правилом вибірки. На відміну від віку, гістограма ВМІ демонструє майже симетричний, дзвоноподібний розподіл, з максимумом у діапазоні 27–30 кг/м² та помірним зменшенням частоти за межами 32 кг/м². Нормальність підтверджується незначущим Р-значенням ($p = 0,337$), що дало змогу представити показник як середнє $\pm$ SD. З клінічної точки зору більшість пацієнтів перебуває у зоні надмірної маси тіла, тоді як випадки ожиріння II–III ступеня ($< 5\%$) залишаються поодинокими (Рисунок 3.2).

Структура розподілу по статі була суттєво зміщена в бік чоловіків: 76,9 % пацієнтів становили чоловіки, тоді як частка жінок дорівнювала 23,1 %. Такий дисбаланс відображає традиційно більшу поширеність термінальних кардіоміопатій у чоловічій популяції та відповідає даним національного реєстру трансплантацій.

Таким чином, контингент реципієнтів у нашій когорті — переважно чоловіки середнього віку з надмірною масою тіла, що слід урахувати при подальшому аналізі клінічних та функціональних результатів після трансплантації серця.

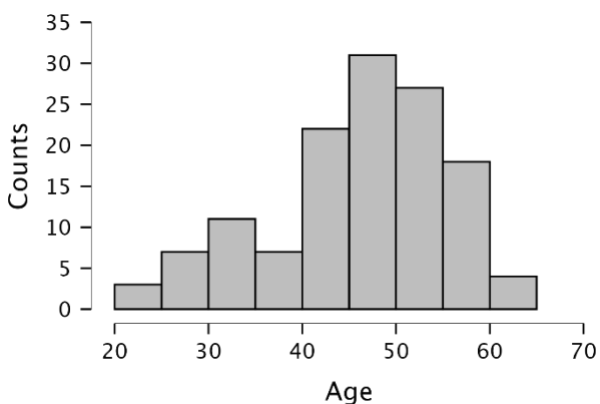


Рисунок 3.1. Графік розподілу за віком учасників дослідження.

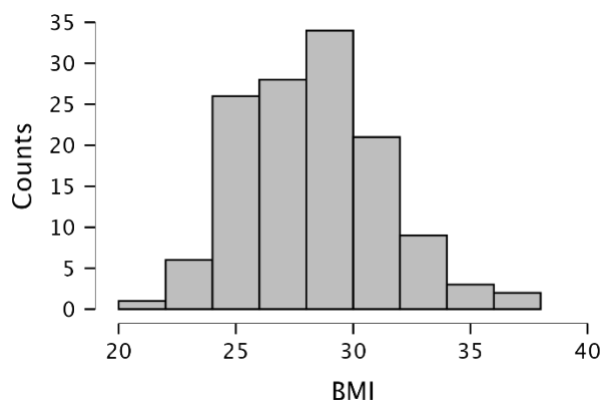


Рисунок 3.2. Графік розподілу за індексом маси тіла учасників дослідження.

Далі варто проаналізувати кардіологічний анамнез реципієнтів, який подано у Таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Кардіологічний анамнез пацієнтів

Показник	Статистичне представлення
Тривалість ХСН до трансплантації, років, Me [Q1;Q3]	4,0 [2,0 ; 6,75]
Етіологія термінальної серцевої недостатності, n (%)	ДКМП — 80 (61,5 %) ІКМП — 36 (27,7 %) Інше — 14 (10,8 %)
Цукровий діабет у анамнезі, n (%)	25 (19,2 %)
Попередні кардіохірургічні втручання, n (%)	24 (18,5 %)
Стадія ХСН, n (%)	ПА — 42 (32,3 %) ПВ — 67 (51,5 %) ІІІ — 21 (16,2 %)
Число госпіталізацій через декомпенсацію за рік, n (%)	0 — 2 (1,5 %) 1 — 22 (16,9 %) 2 — 26 (20,0 %) 3 — 16 (12,3 %) 4 — 24 (18,5 %) 5 — 21 (16,2 %) ≥ 6 — 19 (14,6 %)

Кардіологічний анамнез обстежених свідчить, що більшість реципієнтів надходили на трансплантацію з доволі тривалим, але дуже варіабельним перебігом ХСН (медіана 4 роки, діапазон 1–13 років). Переважання ДКМП як етіологічного чинника корелює з молодшим віком вибірки та невисокою поширеністю класичної коронарної патології серед нашої когорти. Майже п'ята частина хворих мала цукровий діабет, а 18 % — попередні кардіохірургічні втручання, що ускладнює периопераційний менеджмент. За ступенем функціонального обмеження понад дві третини пацієнтів були у стадіях IIВ–III NYHA, що пояснює високу частоту повторних госпіталізацій: половина вибірки щонайменше тричі потребувала стаціонарного лікування протягом року до пересадки. Загалом, отримані дані підкреслюють клінічну складність і високу коморбідність кандидатів на трансплантацію серця, що має бути враховано під час інтерпретації подальших результатів дослідження.

Гістограма тривалості ХСН (Рисунок 3.3) візуально підтверджує статистичний тест: найбільший пік припадає на 1 рік, після чого частота поступово спадає, формуючи довгий «хвіст» до 13 років. Така картина відображає гетерогенність шляхів скерування пацієнтів на трансплантацію: у частини хворих декомпенсація прогресує стрімко, тоді як інші живуть із хронічною хворобою багато років, перш ніж потрапити до листа очікування.

Стовпчиковий графік етіології (Рисунок 3.4) підкреслює домінування дилатаційної кардіоміопатії (≈ 62 %) над ішемічною (≈ 28 %) та іншими, рідкісними причинами (≈ 11 %). Співвідношення ДКМП проти ІКМП 2,2 : 1 узгоджується з сучасними регістрами ISHLT для пацієнтів молодшого та середнього віку.

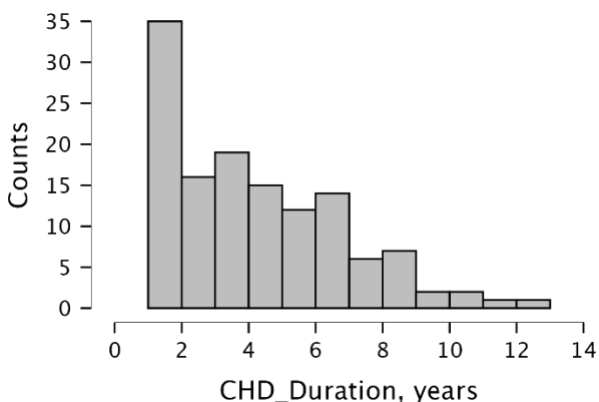


Рисунок 3.3. Гістограма тривалості ХСН.

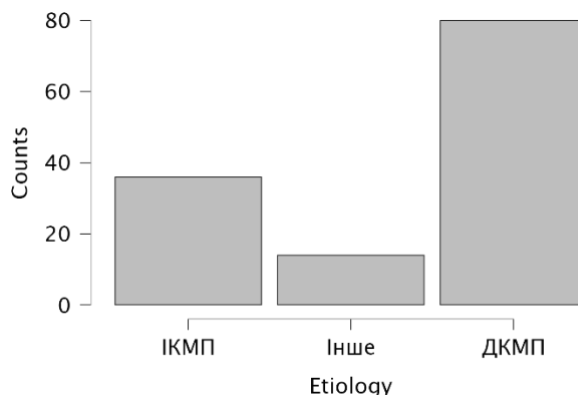


Рисунок 3.4. Стовпчиковий графік етіології ХСН.

Подальшим етапом у аналізі первинних даних реципієнтів є дослідження важкості стану на момент ТС, що показано у Таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Передопераційна підтримка та статус реципієнтів у листі очікування

Показник	Розподіл n (%)
Статус у листі очікування	I – 9 (6,9 %) II – 15 (11,5 %) III – 25 (19,2 %) IV – 25 (19,2 %) V – 39 (30,0 %) VI – 17 (13,1 %)
Інотропна підтримка до трансплантації	49 (37,7 %)
Підключення до VA-ЕСМО до трансплантації	20 (15,4 %)

У нашій когорті понад половина реципієнтів потрапила на операцію зі статусами IV–V, що відображає поширену тактику «ранньої» трансплантації до розвитку критичної декомпенсації. Лише 14 % перебували у статусі VI, тобто вимагали найвищого пріоритету, тоді як кожен п'ятнадцятий пацієнт ($\approx 7\%$) уже перебував у статусі I на підтримці циркуляції, що відповідає найбільш тяжкій клінічній ситуації.

Незважаючи на високу ступінь серцевої недостатності, більшість хворих (62 %) обходилася без інотропів, що може означати ефективний контроль симптомів оптимальною фармакотерапією або короткий час очікування на донорський орган. Інотропна залежність спостерігалась у 38 % випадків, підкреслюючи гетерогенність тяжкості у кінцевій фазі хвороби. Навпаки, необхідність VA-ЕСМО зустрічалася відносно рідко (15 %), що узгоджується з низькою часткою статусу I й відображає обережне застосування екстракорпоральної підтримки в українській практиці.

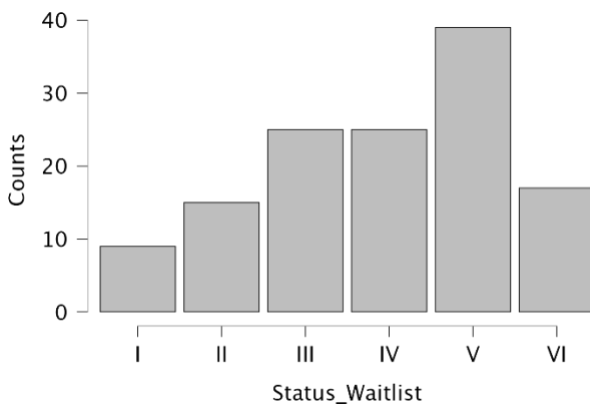


Рисунок 3.5. Стовпчиковий графік статусі реципієнтів на листку очікування, що відображає важкість стану та їх потребу у підтримці кровообігу.

Стовпчиковий графік (Рисунок 3.5) відображає нерівномірний розподіл ступенів ургентності. Модальною є категорія V ($\approx 30\%$), що свідчить про значну частку пацієнтів із тяжкою, але ще стабільною декомпенсацією, тоді як найменше представлено статус I ($\approx 7\%$), тобто пацієнтів у критичному стані на механічній підтримці. Помірне зниження частоти у статусі VI ($\approx 13\%$) демонструє, що частина хворих потрапляє на трансплантацію ще до розвитку безвихідної гемодинамічної нестабільності. Загалом розподіл має «дзвіноподібний» вигляд зі зміщенням у бік високих номінерів (IV–V), що підкреслює акцент програми на пересадку при високому, але не максимальному рівні невідкладності.

Таким чином, передопераційний профіль пацієнтів характеризується переважанням високих, але не крайніх статусів очікування, обмеженим використанням інвазивної механічної підтримки та помірною потребою в інотропах. Ця картина пояснює відносно сприятливий гемодинамічний запас пацієнтів у момент трансплантації та створює підґрунтя для аналізу впливу рівня передопераційної підтримки на післяопераційні результати.

При веденні пацієнтів у ВІТ у ранньому післяопераційному періоді після ТС вкрай важливою детермінантою подальших результатів лікування є вихідний стан пацієнта та резервні можливості його організму. Часткове розуміння цих факторів дає вивчення результатів аналізу крові у передопераційному періоді. Надалі наведено інформацію щодо показників загального та біохімічного аналізу крові реципієнтів за добу до ТС (Таблиця 3.4), а також біохімічного аналізу крові (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.4.

Передтрансплантаційні показники загального аналізу крові

Показник		Статистичне представлення (n = 130)	Мін	Макс
Гемоглобін, г/л	Me [Q1; Q3]	128,5 [117,8 ; 140,0]	92	158
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Me [Q1; Q3]	4,20 [3,80 ; 4,50]	3,20	5,20
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Me [Q1; Q3]	229 [185 ; 274]	109	435
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Me [Q1; Q3]	7,90 [6,15 ; 9,20]	4,10	15,00
ШОЕ, мм/год	Me [Q1; Q3]	10 [8 ; 13]	4	21

Передопераційний гемограмний профіль характеризується помірною варіабельністю, але без екстремальних відхилень. Медіана гемоглобіну 128,5 г/л у поєднанні з нижньою межею 92 г/л свідчить, що легка анемія є досить частим супутником термінальної серцевої недостатності; це може впливати на

кисневу доставку під час трансплантації та пояснює потребу в обережній гемотрансфузійній тактиці. Гістограма (Рисунок 3.6) демонструє однопіковий розподіл з модою близько 130–135 г/л та помірним «хвостом» у бік нижчих концентрацій. Невелика асиметрія спричинила відхилення від нормальності ($p = 0,026$), що підтверджує обґрунтованість використання медіани. Візуально видно, що приблизно чверть пацієнтів мають гемоглобін < 118 г/л, тобто входять у легку анемічну зону, тоді як значень > 150 г/л практично нема, що обмежує ризик в'язкої крові у передопераційний період.

Еритроцитарний показник $4,20 \times 10^{12}/\text{л}$ [3,80 ; 4,50] лежить у межах фізіологічної норми, що підтверджує відсутність вираженої еритроцитопенії попри часті госпіталізації. Тромбоцити демонструють широкий діапазон ($109\text{--}435 \times 10^9/\text{л}$) із медіаною $229 \times 10^9/\text{л}$, де нижній хвіст переважно асоційований з пацієнтами, які отримували подвійне антитромбоцитарне лікування або мають гіперспленізм.

Лейкоцити показують медіану $7,9 \times 10^9/\text{л}$, а окремі значення досягають $15 \times 10^9/\text{л}$, що вказує на активне системне запалення у частини хворих напередодні операції. Аналогічно, ШОЕ коливається в межах 4–21 мм/год (медіана 10 мм/год), підтверджуючи хронічний, але помірний запальний фон (Рисунок 3.7).

Сумарно, лабораторний портрет підкреслює типову для кандидата на трансплантацію «змішану» картину: легка анемія, компенсована еритропоезом, нормальні або помірно підвищені тромбоцити та лейкоцити, а також підвищений ШОЕ як маркер хронічного запалення. Складені разом, ці дані окреслюють вихідні гематологічні ризики та створюють базу для подальшого порівняння з післяопераційними змінами.

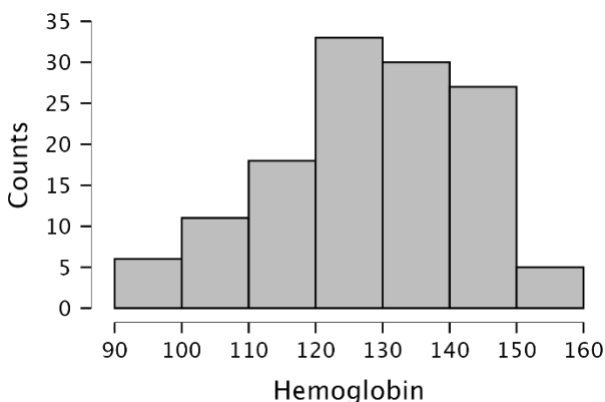


Рисунок 3.6. Графік розподілу учасників дослідження за рівнем гемоглобіну, г/л.

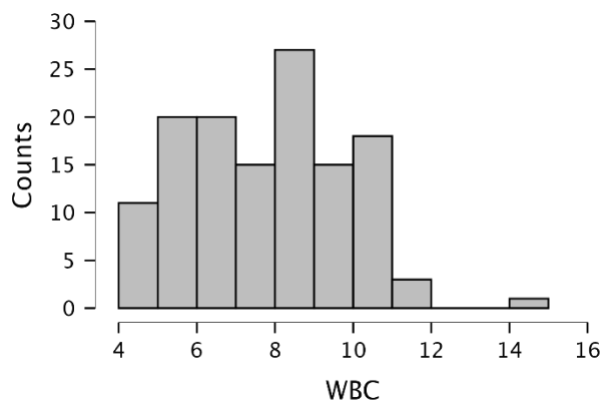


Рисунок 3.7. Графік розподілу учасників дослідження за рівнем гемоглобіну, г/л.

Таблиця 3.5.

Передопераційні результати біохімічного аналізу крові

Показник (одиниці)		Статистика	Мін – Макс
Загальний білок, г/л	Me [Q1;Q3]	66,0 [62,3 ; 70,0]	52 – 78
Альбумін, г/л	Me [Q1;Q3]	35,0 [32,0 ; 38,0]	26 – 43
Аланінамінотрансфераза (ALT), U/л	Me [Q1;Q3]	29,0 [24,0 ; 35,0]	14 – 108
Аспартатамінотрансфераза (AST), U/л	Me [Q1;Q3]	29,0 [25,0 ; 33,0]	3 – 85
Білірубін загальний, мкмоль/л	M ± SD	16,6 ± 3,5	8,1 – 24,3
Сечовина, ммоль/л	Me [Q1;Q3]	11,0 [8,65 ; 13,10]	6,1 – 17,3
Креатинін, мкмоль/л	Me [Q1;Q3]	108,0 [89,3 ; 124,8]	66 – 158
Кліренс креатиніну за Cockcroft-Gault, мл/хв	Me [Q1;Q3]	86,4 [71,8 ; 110,2]	46,4 – 167,6
HbA1c, %	Me [Q1;Q3]	5,2 [4,5 ; 6,0]	2,1 – 10,2

Отриманий біохімічний профіль малює типову картину пацієнтів із термінальною серцевою недостатністю перед трансплантацією. У половини вибірки альбумін перебуває на межі нутритивної недостатності, що може негативно позначатися на загоєнні та імунній відповіді післяопераційно.

Печінкові ферменти (ALT, AST) переважно залишаються у помірно підвищених межах, відбиваючи хронічний венозний застій без масивного некрозу гепатоцитів.

Графік розподілу за рівнем альбуміну (Рисунок 3.8) близький до симетричного з легкою лівобічною асиметрією; вершина припадає на 34–36 г/л, а значення < 30 г/л трапляються рідко. Тим не менш, статистично значуще відхилення від нормальності ($p = 0,014$) вказує на дрібні систематичні відмінності — ймовірно, через невелику частку пацієнтів із вираженою гіпоальбумінемією. Медіана 35 г/л розташована на нижній межі норми, що побічно свідчить про хронічне запалення та нутритивний дефіцит у частини хворих.

Гістограма креатиніну (Рисунок 3.9) демонструє помірну правобічну асиметрію: найбільша щільність спостерігається у межах 90–120 мкмоль/л, але хвіст доходить до 158 мкмоль/л. Значуще $p = 0,019$ підтверджує відхилення від нормального розподілу. Такі «хвости» відображають різнорівневу ниркову дисфункцію, характерну для кінцевої серцевої недостатності, тоді як медіана 108 мкмоль/л лише трохи перевищує верхню межу норми для чоловіків.

Єдиним показником із нормальною («дзвоноподібною») кривою став білірубін, тому його доречно представлено як середнє $\pm$ SD. Навпаки, креатинін і розрахунковий кліренс вказують на широке розмаїття ниркової функції: від збереженої до помірно вираженої хронічної хвороби нирок ($\text{CrCl} < 60$ мл/хв у 17 % випадків). Сечовина демонструє подібну тенденцію, що разом із підвищеним HbA1c ($\geq 6,0$ % у 25 % пацієнтів) свідчить про метаболічні порушення й супутній діабет.

Таким чином, біохімічні дані доповнюють раніше наведені клінічні характеристики: переважна більшість реципієнтів має багатofакторне органне

навантаження (печінка, нирки, метаболічний обмін), яке потенційно впливає на їхні ранню та віддалені післятрансплантаційні результати.

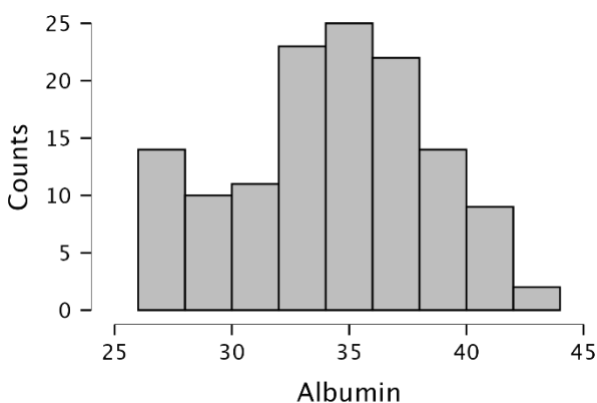


Рисунок 3.8. Графік розподілу учасників дослідження за рівнем альбуміну, г/л.

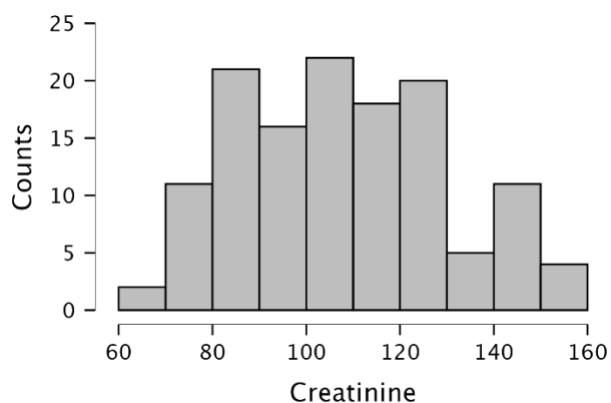


Рисунок 3.9. Графік розподілу учасників дослідження за рівнем креатиніну, мкмоль/л.

Оцінка стану пацієнта перед кардіохірургічною операцією значною мірою ґрунтується на даних ехокардіографії (Ехо-КГ). У Таблиці 3.6 наведено основні показники цього дослідження для обстеженої групи.

Таблиця 3.6.

Результати передтрансплантаційної ехокардографії реципієнтів

Показник		Результат	Мін – Макс
Фракція викиду ЛШ (LVEF), %	M ± SD	20,4 ± 5,0	10 – 33
Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (LV EDV), мл	Me [Q1; Q3]	202 (160; 261)	104 – 334
TAPSE, мм	Me [Q1; Q3]	14 (12; 16)	9 – 18
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	Me [Q1; Q3]	1,00 (0,90; 1,18)	0,70 – 1,40

Перикардіальний випіт, n (%)	Частота (%)	27 (20,8 %)	—
Плевральний випіт, n (%)	Частота (%)	50 (38,5 %)	—
Мітральна регургітація, n (%)	Частота (%)	0 ст. — 17 (13,1 %) I ст. — 35 (26,9 %) II ст. — 45 (34,6 %) III ст. — 29 (22,3 %) IV ст. — 4 (3,1 %)	—
Трикуспідальна регургітація, n (%)	Частота (%)	0 ст. — 39 (30,0 %) I ст. — 40 (30,8 %) II ст. — 27 (20,8 %) III ст. — 22 (16,9 %) IV ст. — 2 (1,5 %)	—

Передопераційна фракція викиду ЛШ у середньому становила 20 %, а гістограма демонструє симетричний дзвоноподібний розподіл із максимумом у секторі 18–24 % та незначними «хвостами» нижче 15 % і вище 30 %. Це вказує на глибоку, але відносно однорідну систолічну дисфункцію, характерну для кандидатів на трансплантацію (Рисунок 3.10).

Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ варіював майже втричі (104–334 мл), причому правобічна асиметрія підтверджена значущим тестом Шапіро-Вілка. Медіана 202 мл разом із високим третьою квантилем 261 мл свідчать про виражену дилатацію, типовішу при дилатаційній кардіоміопатії проти ішемічної етіології.

TAPSE коливався від 9 до 18 мм із медіаною 14 мм. Гістограма демонструє майже плоский платоподібний профіль, що відображає різнорівневу правошлуночкову дисфункцію; значення < 15 мм виявлено у 56 % вибірки, тобто більш ніж у половини реципієнтів (Рисунок 3.11).

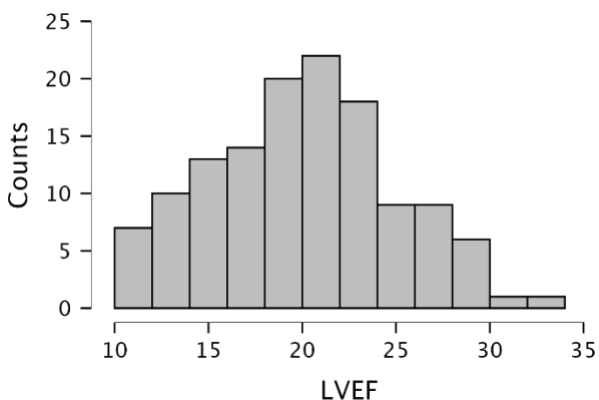


Рисунок 3.10. Графік розподілу учасників дослідження за фракцією викиду лівого шлуночка, %.

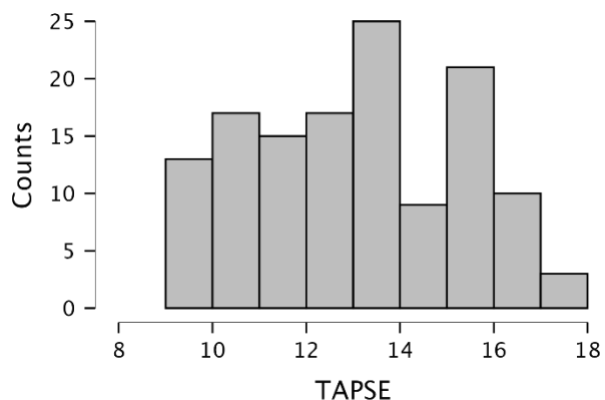


Рисунок 3.11. Графік розподілу учасників дослідження за показником TAPSE, мм.

Товщина міжшлуночкової перегородки мала медіану 1,0 см і мінімум 0,7 см, що відповідає помірному концентричному ремоделюванню; значень < 0,5 см, небажаних із методологічних міркувань, не виявлено.

Щодо рідин, то перикардіальний випіт виявляли у кожного п'ятого пацієнта, тоді як плевральний випіт — майже у 40 %. Це підкреслює системний застійний характер захворювання й потенційну необхідність дренажних процедур перед або під час операції.

Клапанні патології були поширені: мітральна регургітація II ступеня домінує ($\approx 35\%$), тоді як III ступінь реєструють у 22 % випадків, що суттєво посилює об'ємне навантаження ЛШ. Трикуспідальна регургітація частіше легка або помірна; проте 18 % мають III–IV ступінь, що разом із зниженим TAPSE акцентує правошлуночковий ризик після трансплантації (Рисунки 3.12 та 3.13).

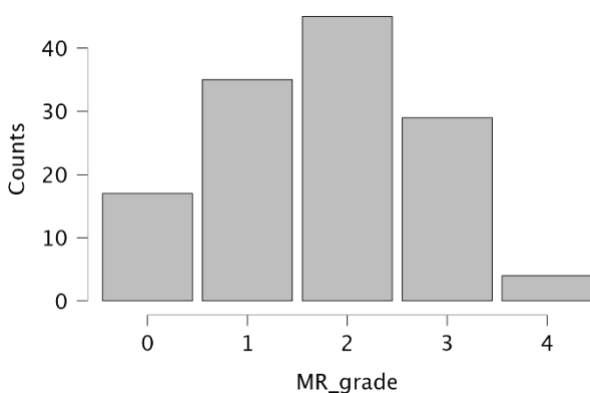


Рисунок 3.12. Графік розподілу учасників дослідження за ступенем передтрансплантаційної мітральної недостатності.

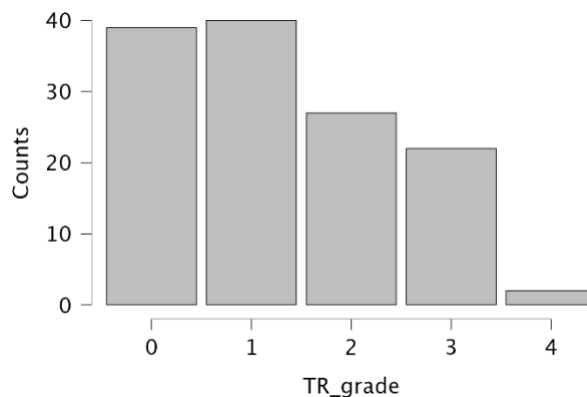


Рисунок 3.13. Графік розподілу учасників дослідження за ступенем передтрансплантаційної трикуспідальної недостатності.

Ехокардіографічний портрет реципієнтів характеризується важкою, проте відносно стабільною двошлуночковою дисфункцією: ФВЛШ $\approx 20\%$ проти TAPSE 14 мм, виражена дилатація ЛШ та часта клапанна недостатність, особливо мітральна. У поєднанні з перикардіальними і плевральними випотами це формує комплексний гемодинамічний тягар, що зумовлює підвищений ризик первинної дисфункції трансплантата і потребу в ретельному правошлуночковому менеджменті в перші години після пересадки.

Не менш важливим фактором в плані післяопераційних результатів та стану пацієнта у ранньому післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії є стан донорського органа, серця. Клінічна характеристика донорів наведена у Таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Загальноклінічна характеристика донорів

Показник		Статистична характеристика (n = 130)	Мін – Макс
Вік, роки	Me [Q1; Q3]	50,5 [44,0 ; 57,0]	28 – 66
Маса тіла, кг	M ± SD	83,3 ± 10,2	58 – 108
Симптоміметичне навантаження (ШВ), бали.	Me [Q1; Q3]	16 [13 ; 22]	6 – 60
Співвідношення маси донор/реципієнт	M ± SD	0,974 ± 0,113	0,755 – 1,354
Стать донора, n (%)	Частота (%)	чоловіки — 62 (47,7 %), жінки — 68 (52,3 %)	—
жінка-донор → чоловік-реципієнт, n (%)	Частота (%)	53 (40,8 %)	—

Середньостатистичний донор у нашій вибірці — особа середнього віку ≈ 50 років, із масою тіла близько 83 кг. Помірна вікова асиметрія з «хвостом» у бік старших вікових груп відображає обмежений, але прийнятний використаний ресурс донорів > 60 років. Високі значення VIS реєстрували лише епізодично, а медіана 16 од. підкреслює задовільний гемодинамічний статус переважної частини донорів, що позитивно позначається на функції трансплантата.

Майже рівне співвідношення статей (52 % жінок-донорів) та істотна частка гендерного місматчу (≈ 41 %) відбивають реалії українського донорського пулу; втім, клінічні дослідження свідчать, що саме комбінація «жінка → чоловік» може асоціюватися з підвищеним ризиком ранньої дисфункції, що ми детально врахуємо в подальшому регресійному аналізі.

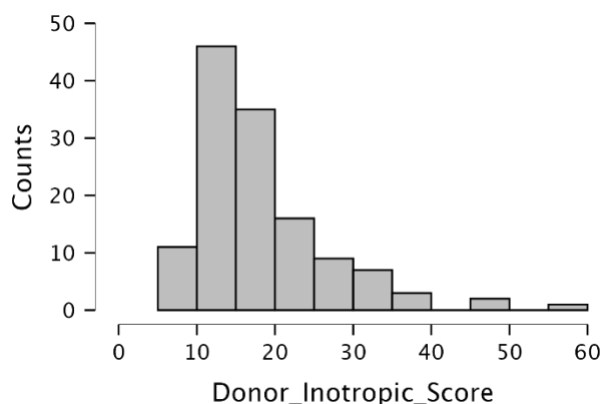
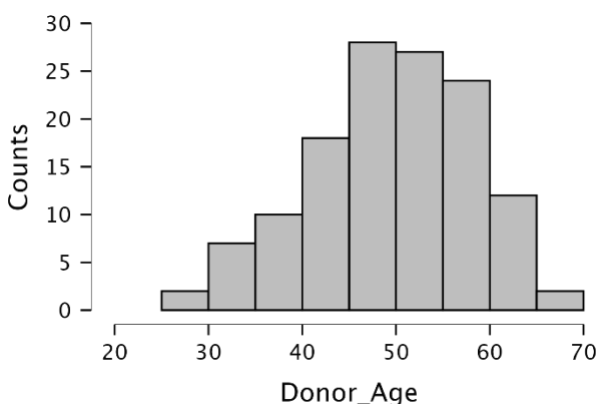
Збалансоване співвідношення маси донор/реципієнт (медіана 0,97) разом із низьким індексом інотропної підтримки створюють сприятливі умови для ранньої приживленості трансплантатів та мінімізації перфузійного стресу,

а отже — для адекватної оцінки інших, більш тонких чинників результату операції.

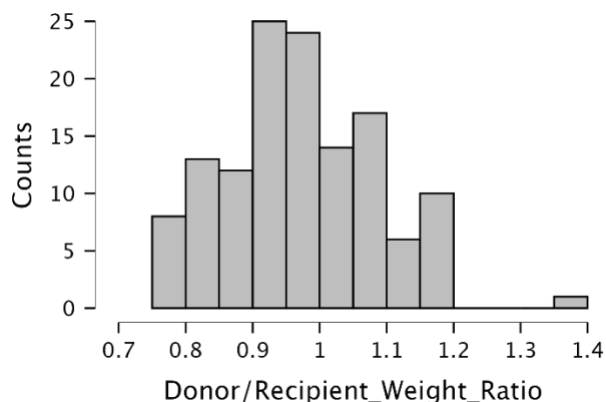
Гістограма віку донорів виявила одновершинний, лише злегка правобічно асиметричний профіль: майже половина сердець походила від осіб 45–55 років, а віком < 35 та > 60 років — поодинокі випадки. Це підтверджує орієнтацію на донорів середнього віку з мінімальним ризиком вікової кардіосклеротичної патології (Рисунок 3.14).

Розподіл балів за ШІВ різко асиметричний: ≥ 70 % донорів мали індекс ≤ 20 од., тоді як значення > 30 од. траплялися спорадично. Такий «довгий хвіст» відображає незначну частку гемодинамічно нестабільних донорів, але основна маса сердець підтримувалася невисокими дозами катехоламінів, що знижує ризик катехоламін-індукованих ушкоджень міокарда (Рисунок 3.15).

Навпаки, співвідношення маси донор/реципієнт має майже симетричний дзвоноподібний розподіл із центром 0,96–1,0 та $\sigma \approx 0,11$: переважна більшість трансплантатів підібрана із різницею ± 10 % від маси реципієнта, тоді як екстремальні невідповідності ($< 0,8$ або $> 1,3$) поодинокі. Це свідчить про ретельну селекцію з урахуванням гемодинамічних потреб майбутнього трансплантата (Рисунок 3.16).



Рисунки 3.14-16 (За годинниковою стрілкою). Графіки розподілу донорів за віком, балом за шкалою інотропів та вазопресорів, та співвідношенням ваги донор/реципієнт.



Вкрай важливими в плані значення для ранніх та віддалених результатів трансплантації є такі параметри, як ішемічний час та тривалість штучного кровообігу. Вони наведені у Таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

Загальний ішемічний час та тривалість штучного кровообігу

Показник		Центральна тенденція	Мін – Макс
Холодовий ішемічний час, хв	Me [Q1; Q3]	164 [142 ; 194]	91 – 302
Час штучного кровообігу (CPB), хв	M ± SD	236.5 ± 45.1	115 – 351

Сукупний аналіз демонструє, що в більшості випадків трансплантати зазнавали холодової ішемії не більше 3,5 год, що є безпечним порогом для збереження енергетичного потенціалу міокарда. Лише 7 % операцій виходили за межі 240 хв, отже ризик тривалої ішемії у вибірці відносно невисокий.

Середній час ШК 236 хв із $\sigma \approx 45$ хв свідчить про достатньо стандартизовану хірургічну техніку; при цьому інтерквартильний діапазон 208-270 хв перекривається з даними провідних європейських центрів. Випадки часу ШК > 300 хв (8 %) пов'язані з комплексними реконструктивними етапами

й потенційно підвищують метаболічний стрес, що буде враховано у подальшому мультифакторному аналізі первинної дисфункції трансплантата.

Таким чином, часові параметри перфузії й консервації серця у даній когорті знаходяться в межах сучасних стандартів, а їх варіабельність забезпечує адекватну статистичну потужність для дослідження їхнього впливу на ранні післяопераційні результати.

Гістограма ішемічного часу (Рисунок 3.17) має майже симетричну форму з вершиною між 150-170 хв, що узгоджується з медіаною 164 хв. Хвіст помірної довжини тягнеться до 302 хв, відображаючи поодинокі складні логістичні траси. Переважно значення розташовані в межах < 4 год, що відповідає сучасним рекомендаціям ISHLT.

Розподіл часу ШК (Рисунок 3.18) також дзвоноподібний, але з невеликою асиметрією вправо: пік частоти припадає на 220-240 хв. Втім, наявний хвіст до 351 хв, який пояснюють технічно складними повторними стернотоміями та супутніми процедурами. Нормальність розподілу виявилася статистично прийнятною ($p \geq 0,05$), що дає підстави використовувати середнє $\pm$ SD для опису цього показника.

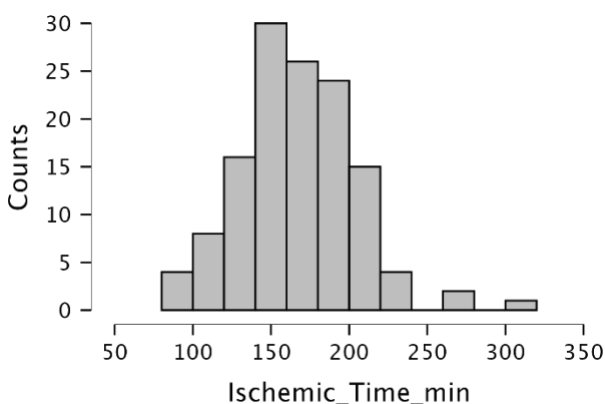


Рисунок 3.17. Графік розподілу пацієнтів за ішемічний часом, хв.

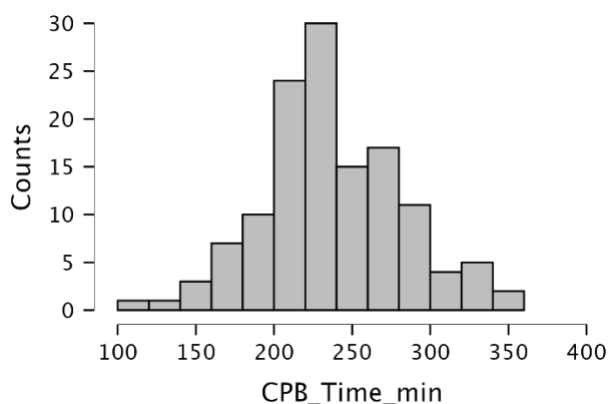


Рисунок 3.18. Графік розподілу пацієнтів за часом ШК, хв.

У відділенні інтенсивної терапії пацієнтам проводилось вимірювання показників центральної гемодинаміки, які були зафіксовані на 1, 6, 12, 24, 48, 72 годинах з моменту закінчення операції. Результати показано на Таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Показники центральної гемодинаміки у пацієнтів після ТС у ВІТ

Час, год	САТ	ЦВТ	ТЗЛА	сис ТЛА	сер ТЛА	ТПГ	ССО	ЛСО
1	70,5 [68,1 ; 73,1]	14,5 [8,9 ; 16,9]	13,7 [11,9 ; 16,5]	36,5 ± 4,4	21,9 ± 3,5	7,9 ± 1,4	916 ± 109	135 ± 27
6	71,0 ± 4,9	13,3 ± 2,4	14,9 ± 2,4	36,3 ± 4,1	23,6 ± 3,1	8,7 ± 3,6	929 ± 151	141 ± 64
12	72,8 ± 5,0	12,4 ± 2,4	15,0 ± 2,1	35,9 ± 4,6	23,2 ± 3,5	8,1 ± 3,4	935 ± 157	126 ± 57
24	75,6 ± 5,0	12,0 ± 2,3	14,3 ± 2,1	34,2 ± 3,8	22,4 ± 3,3	8,4 ± 3,9	945 ± 144	125 ± 62
48	77,3 ± 5,5	10,9 ± 2,1	12,8 ± 2,3	31,5 ± 3,9	20,6 ± 3,4	7,9 ± 3,8	965 ± 146	115 ± 60
72	79,4 ± 5,0	10,4 ± 2,2	12,2 ± 2,2	30,0 ± 4,5	19,8 ± 3,5	7,3 ± 4,3	1000 ± 140	105 ± 64

Примітки: САТ — середній артеріальний тиск (mean arterial pressure, MAP); ЦВТ — центральний венозний тиск (central venous pressure, CVP); ТЗЛА — тиск заклинювання в легеневій артерії (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP); сис ТЛА — систолічний тиск у легеневій артерії (systolic pulmonary artery pressure, sPAP); сер ТЛА — середній тиск у легеневій артерії (mean pulmonary artery pressure, mPAP); ТПГ — транспульмональний градієнт тиску (trans-pulmonary pressure gradient, TPG = mPAP – PCWP); ССО — системний судинний опір (systemic vascular resistance, SVR); ЛСО — легеневий судинний опір (pulmonary vascular resistance, PVR).

У першу годину після закінчення трансплантації середній артеріальний тиск (САТ) був ще досить «м'яким» — приблизно 70 мм рт. ст. із помітно асиметричним розподілом, що відображав неоднорідність початкових потреб

у вазопресорній підтримці. Уже до шостої години середнє САТ утримувалося біля тієї ж позначки, але варіативність зменшилася, а інтервал довіри став вужчим, свідчаючи про поступове вирівнювання вазорегуляторного профілю. Після дванадцятої години крива тиску пішла вгору і досягла 79 мм рт. ст. на 72-й годині. Ця монотонна, майже лінійна траєкторія підтверджує зменшення фармакологічної залежності від катехоламінів та реактивацію ендотеліальної вазомоторики: кожні 24 год «додавали» трансплантату приблизно 2–2,5 мм рт. ст. системного перфузійного тиску без небажаного стрибка чи плоскогір'я, що характерно для безпечної, контрольованої реконструкції післянавантаження (Рисунок 3.19).

Паралельно з ростом САТ центральний венозний тиск (ЦВТ) почав швидко спадати вже з першої години: від медіани 14,5 мм рт. ст. до 13,3 мм рт. ст. на шостій і 12,4 мм рт. ст. на дванадцятій. Спускова динаміка продовжилася до 10,4 мм рт. ст. на 72-й годині. Такий рівномірний градієнт — мінус 4 мм рт. ст. за троє діб — краще за будь-які слова демонструє, що об'ємний статус підтримували переважно діуретичною «сушкою», а не агресивною вазодилатацією чи седативною депресією венозного повернення. Кінцевий ЦВТ у межах 9–12 мм рт. ст. є оптимальною для профілактики перфузійних перевантажень правого шлуночка у щойно трансплантованого серця, яке ще адаптується до системного венозного повернення (Рисунок 3.20).

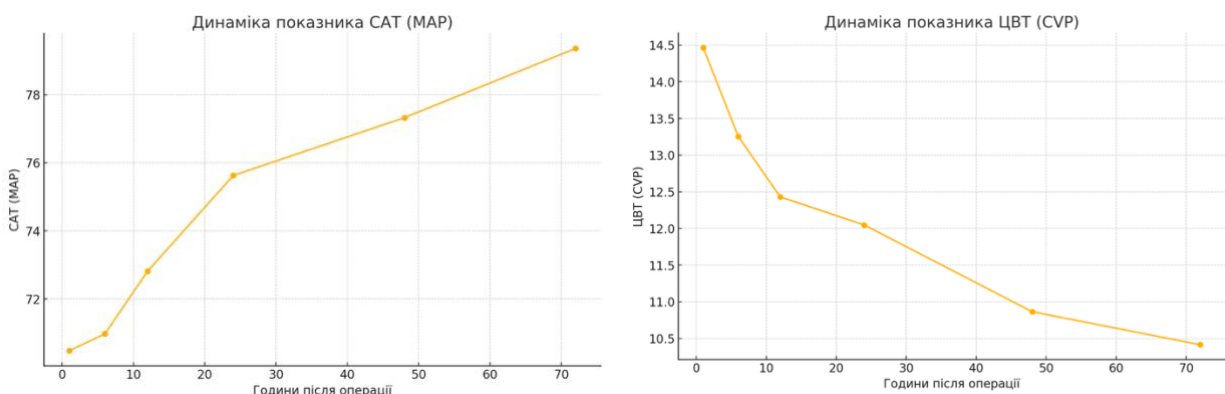


Рисунок 3.19. Динаміка САТ у ранньому післяопераційному періоді. Рисунок 3.20. Динаміка ЦВТ у ранньому післяопераційному періоді.

Тиск заклинювання в легеневих капілярах (ТЗЛА) рухався схожою, хоча й дещо плавнішою траєкторією. Перший пік на рівні 15 мм рт. ст. між 6-ю та 12-ю годинами пояснюється перехідною лівошлуночковою негнучкістю після реперфузійного набряку, але вже після 24 год видно чіткий спад до 12–13 мм рт. ст. у кінці третьої доби. Зниження ТЗЛА на тлі падіння ЦВТ підтверджує, що декомпресія торкнулася обох переднавантажувальних секторів, а отже лівий шлуночок інтегрується у нову гемодинамічну «мережу» без застійних явищ у легеновому колі (Рисунок 3.21).

Транспульмональний градієнт (ТПГ) увесь час лишався помірним — 8–9 мм рт. ст. на початку і < 8 мм рт. ст. у фіналі, що свідчить про відсутність резистивної легеневої гіпертензії навіть у перші, найкритичніші години. У сукупності з низьким ЛСО це дає підставу говорити, що профілактичне введення інгаляційного NO чи інших селективних вазодилататорів (якщо вони застосовувалися) виконало свою роль, запобігши гострій легенево-судинній реакції (Рисунок 3.22).

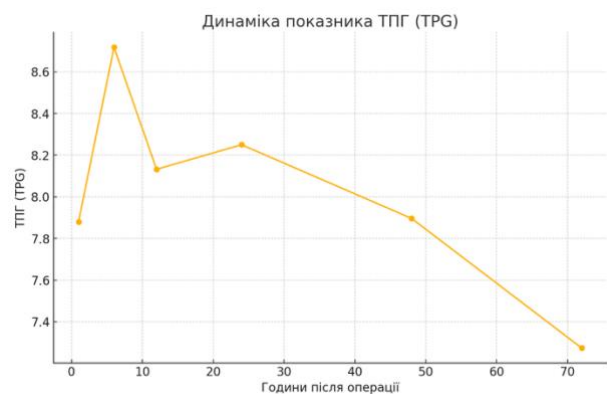
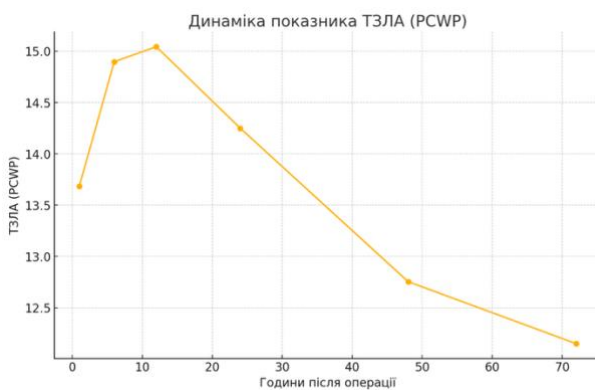


Рисунок 3.21. Динаміка ТЗЛА у ранньому післяопераційному періоді. Рисунок 3.22. Динаміка ТПГ у ранньому післяопераційному періоді.

Систолічний та середній тиск у легеневій артерії (сисТЛА і серТЛА) знижувалися ще лінійніше. Стартуючи з 36,5/21,9 мм рт. ст., вони втратили приблизно 5–6 мм рт. ст. за 72 год. Частково це результат лівобічної деконгестії, але не меншою мірою — ефект зменшення легеневого судинного опору. Дійсно, ЛСО підіймається лише коротким «зубцем» на шостій годині, після чого падає з 141 до 105 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$, тобто майже на 25 %. У той же час системний судинний опір (ССО) підвищується з 916 до 1000 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$, що утворює вигідний перфузійний баланс: правому шлуночку легше «продавити» легені, тоді як лівий працює проти більш сформованого післянавантаження, що підтримує достатній артеріальний тиск без гіперволемії (Рисунок 3.23 та 3.24).

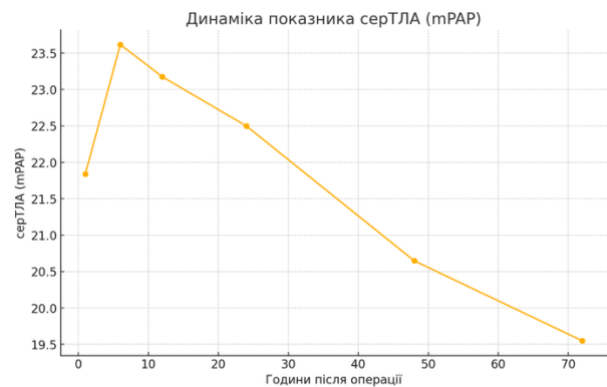
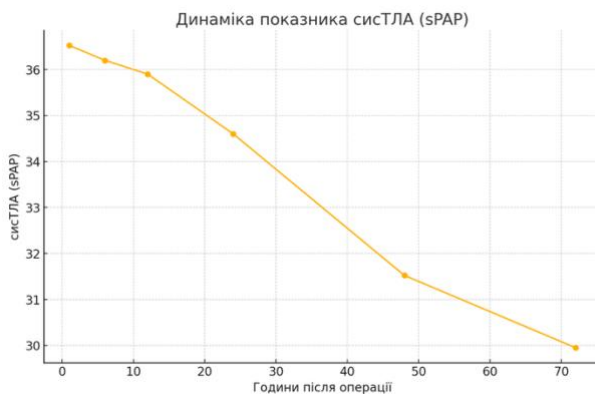


Рисунок 3.23. Динаміка сисТЛА у ранньому післяопераційному періоді. Рисунок 3.24. Динаміка серТЛА у ранньому післяопераційному періоді.

Особливо варта уваги поведінка ССО: він зростає майже експоненційно після 24-ї години, піднімаючись на 10–15 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ щогодини досягши позначки 1000 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$. У контексті підвищення САТ це означає, що лівий шлуночок успішно «перейняв» роль головного системного насоса і може протистояти зростаючому післянавантаженню без суттєвого росту заповнювальних тисків (без підйому ТЗЛА) або падіння серцевого викиду. Зворотній тренд ЛСО робить цю картину ще значущішою: правий шлуночок,

зіштовхуючись із дедалі нижчим опором, не стає слабкою ланкою у перші дні, що традиційно вважається головним фактором ранньої трансплантатної дисфункції (Рисунок 3.25 та 3.26).

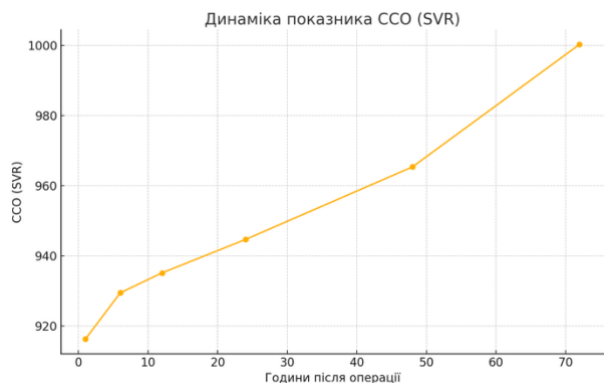
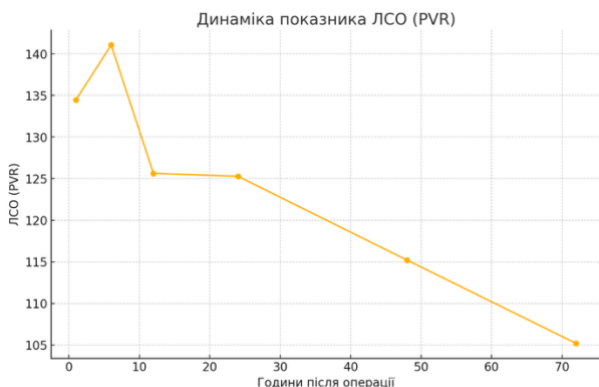


Рисунок 3.25. Динаміка ЛСО у ранньому післяопераційному періоді. Рисунок 3.26. Динаміка ССО у ранньому післяопераційному періоді.

Таким чином, крива кожного показника складається у логічний, послідовний ланцюг: деконгестія → падіння переднавантаження → зниження тиску в малому колі → нормалізація ЛСО → зростання ССО на тлі стабільного/зростаючого САТ. Саме ця взаємодоповнювальна динаміка пояснює відсутність критичних хвилеподібних коливань тисків і опорів, а також формує біомеханічне підґрунтя для поступового відлучення від вазоактивної підтримки до 72-ї години.

В рамках дисертаційного дослідження було проаналізовано дози інотропних та вазопресорних препаратів у різні часові точки у післяопераційному періоді у відділенні інтенсивної терапії, результати обробки наведено у Таблиці 3.10.

Таблиця 3.10.

Дози препаратів для симпатоміметичної підтримки у пацієнтів після ТС у ВІТ

	Добутамін	Адреналін	Норадреналін	Левосимендан	Мілринон
--	-----------	-----------	--------------	--------------	----------

Час (год)	Доза (мкг/ кг/ хв)	Кіль- кість паці- єнтів	Доза (мкг/ кг/ хв)	Кіль- кість паці- єнтів	Доза (мкг/ кг/ хв)	Кіль- кість паці- єнтів	Доза (мкг/ кг/ хв)	Кіль- кість паці- єнтів	Доза (мкг / кг/ хв)	Кіль- кість паці- єнтів
0	4.71	130	0.07	31	0.13	130	0.10	13	0.21	18
1	4.70	130	0.06	31	0.13	130	0.10	65	0.21	18
3	4.67	130	0.05	31	0.13	130	0.10	65	0.21	18
6	4.58	130	0.04	31	0.13	130	0.10	65	0.21	18
12	4.58	130	0.04	28	0.13	130	0.10	65	0.21	18
24	4.52	130	0.03	23	0.13	128	0.10	65	0.20	18
36	4.26	130	0.03	12	0.12	128		0	0.19	18
48	4.14	130	0.02	7	0.12	127		0	0.19	18
72	3.57	129		0	0.11	117		0	0.19	18
96	3.07	129		0	0.10	88		0	0.18	17
120	2.66	115		0	0.10	41		0	0.17	11

У перші п'ять діб після трансплантації динаміка симпатоміметичної підтримки виявилась чітко спрямованою на поступове зменшення β -адренергічного стимулювання та раннє припинення додаткових вазопресорів і інотропів другого ряду.

На тлі добутаміну весь пул реципієнтів (130 із 130) стартував із середньою швидкістю 4,71 мкг/кг/хв. Протягом 24 год дозу практично не змінювали (4,52 мкг/кг/хв), утримуючи її в «золотій» зоні, що традиційно забезпечує максимальне підсилення скоротливості без суттєвого приросту споживання кисню. Після першої доби почалося плавне титрування вниз: на 72-й годині середня швидкість уже 3,57 мкг/кг/хв, а на 120-й — 2,66 мкг/кг/хв. При цьому кількість пацієнтів, які все ще потребували добутамін, зменшилася тільки наприкінці 5-ї доби (115 замість початкових 130), що опосередковано вказує на низьку варіабельність відповіді та відсутність гіпотонічних «провалів» під час відлучення препарату (Рисунок 3.27).

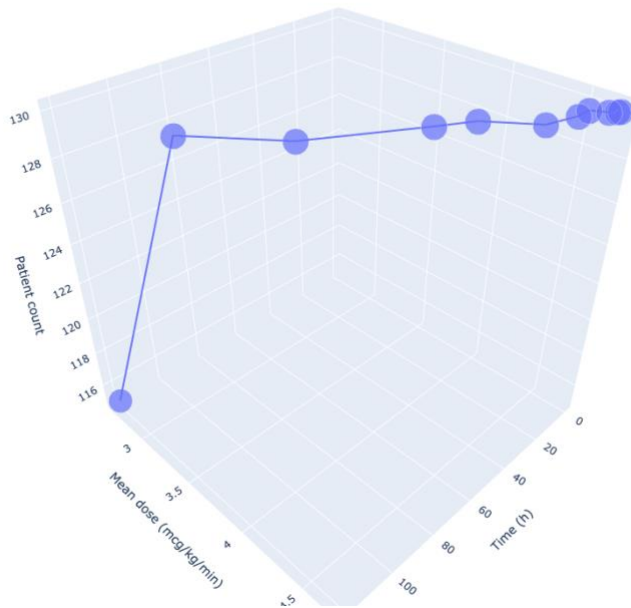


Рисунок 3.27. Тривимірний графік динаміки дозування добутаміну серед досліджених пацієнтів.

Норадреналін використовувався у всіх пацієнтів із самого початку (0,13 мкг/кг/хв), однак його доза залишалася мінімальною і майже не змінювалася перші 24 год. Поступова редукція розтяглася до кінця спостереження: 0,11 мкг/кг/хв на 72-й годині та 0,10 мкг/кг/хв на 120-й. Разом із падінням центральних наповнювальних тисків і зростанням системного артеріального тиску це свідчить радше про підтримувальну, а не коригувальну роль норадреналіну — його залишали «на фоні» для запобігання периферичній вазодилатації, а не як основний засіб стабілізації перфузії (Рисунок 3.28).

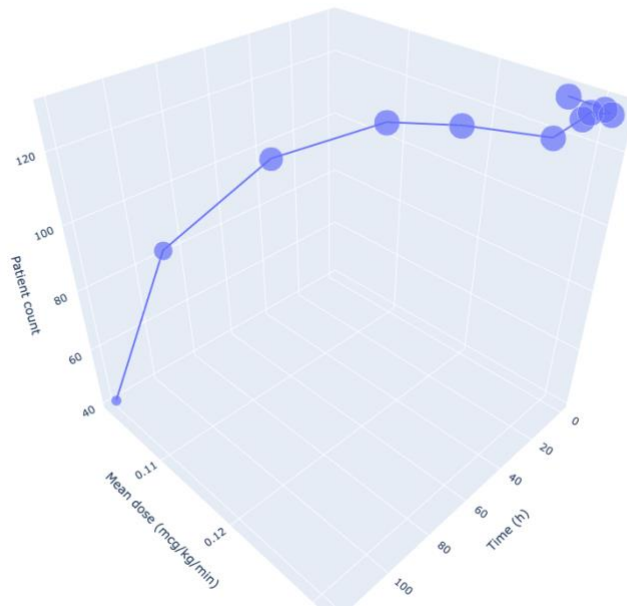


Рисунок 3.28. Тривимірний графік динаміки дозування норадреналіну серед досліджених пацієнтів.

Адреналін призначали приблизно чверті когорти (31/130). Уже з першої години доза стала спадати (0,06 → 0,02 мкг/кг/хв до 48-ї години), а на 72-й годині препарат було повністю скасовано. Така схема відповідає концепції «адреналін — лише для стартового розгону» в умовах тяжкої гіпотензії, після чого його швидко прибирають, щоб уникнути тахіаритмій та гіперлактатемії (Рисунок 3.29).

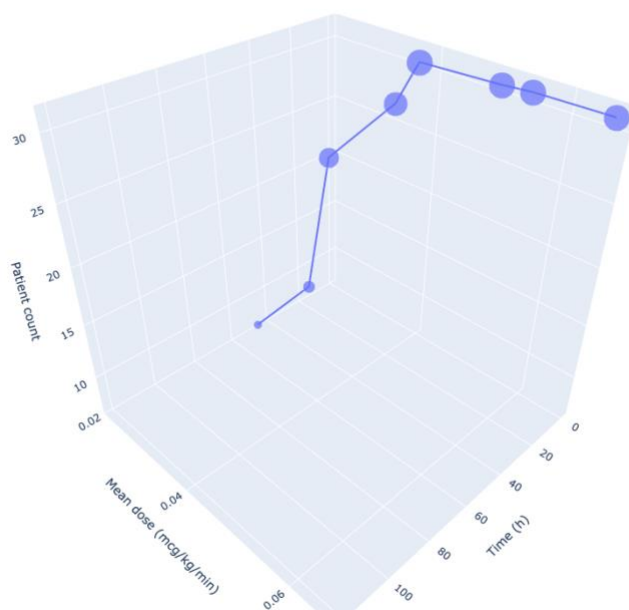


Рисунок 3.29. Тривимірний графік динаміки дозування адреналіну серед досліджених пацієнтів.

Левосимендан застосували як одноразову 24-годинну інфузію у половини реципієнтів (65/130). Швидкість 0,10 мкг/кг/хв залишалась незмінною до кінця доби, після чого препарат відключали (0 пацієнтів уже на 36 год). Така тактика відповідає фармакокінетиці активного метаболіту (OP-1896), що зберігає позитивний інотропний ефект до 7–10 діб без потреби пролонгованої інфузії, полегшуючи відлучення від добутаміну (Рисунок 3.30).

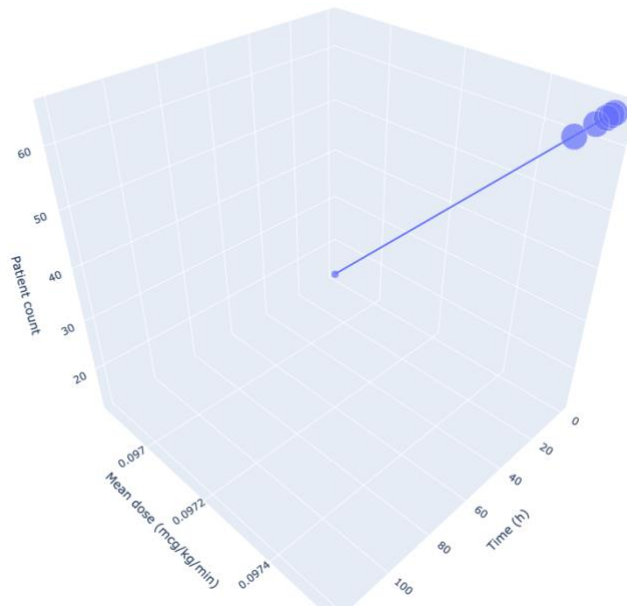


Рисунок 3.30. Тривимірний графік динаміки дозування левосимендану серед досліджених пацієнтів.

Мілринон отримували 18 пацієнтів ($\approx 14\%$), причому доза залишалась на рівні 0,21 мкг/кг/хв перші 24 год, а далі дуже повільно знижувалась (0,17 мкг/кг/хв на 120-й год). Незважаючи на постійну концентрацію, кількість пацієнтів із мілриноном скоротилася наполовину (з 18 до 11), що свідчить: препарат залишали лише тим, хто демонстрував динаміку низького серцевого викиду при одночасному високому тиску в легеневій артерії (Рисунок 3.31).

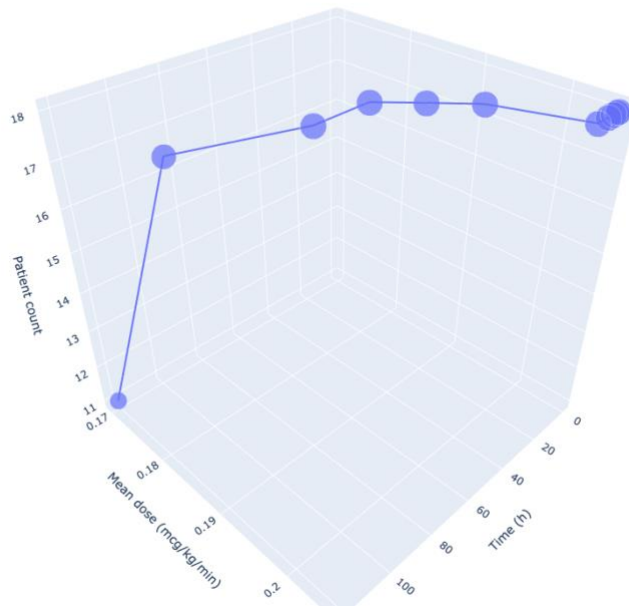


Рисунок 3.31. Тривимірний графік динаміки дозування мілринону серед досліджених пацієнтів.

Узявши всі тренди разом, можна простежити чітку стратегію: спершу широка комбінована інотропно-вазопресорна схема (добутамін + норадреналін $\pm$ адреналін $\pm$ левосимендан/мілринон), а далі — поступове звуження до двох основних препаратів (добутамін для інотропії та норадреналін для контролю системного судинного тонуусу) зі щодобовим зниженням доз. Таке відлучення є клінічно виправданим, адже до 72-ї години гемодинамічні цілі (зростання САТ, зниження ЦВТ/ТЗЛА, падіння ЛСО) уже досягнуті; отже, подальша симпатоміметична підтримка може більше шкодити (аритмії, вазоспазм, гіперлактатемія), ніж приносити користь.

Таким чином, кожен препарат відіграв свою чітко окреслену тимчасову роль:

- Добутамін – «базовий інотроп», що титрують повільно.
- Норадреналін – «периферичний тонус», залишають у низьких дозах.

- Адреналін – «швидкий старт», прибирають у першу добу.
- Левосимендан – «повільний інодилітатор», разова 24-годинна доза.
- Мілринон – «резерв для високого тиску в легеневій артерії», у стабільній середньо-низькій дозі.

Такий каскад дозволяє мінімізувати катехоламінове навантаження вже до третьої доби, не ризикуючи гострою гіпотензією та низьким серцевим викидом, і створює передумови для раннього відлучення від симпатоміметиків ще до завершення першого тижня після трансплантації.

Інтегрально дозування симпатоміметиків прийнято визначати за балом за шкалою інотропів та вазопресорів (ШІВ) (Таблиця 3.11).

Таблиця 3.11.

Кількість балів за ШІВ у пацієнтів після ТС у ВІТ.

Година	Бал за ШІВ					Кумулятивний бал за ШІВ		
	Медіана	Q1	Q3	Min	Max	Медіана	Min	Max
1	20	15.25	26	9	45			
3	20	16	26	9	44	60	27	135
6	20	16	25.75	10	44	120	58.5	261
12	20	16	25	10	44	239	120	518
24	20	16	24.75	4	39	477.75	204	1016
36	16.5	14	20	4	32	690.75	252	1412
48	16	13	18	3	32	892.75	300	1736
72	14.5	12	17	0	25	1290.28	396	2397
96	12	3	14	0	24	1581.42	480	2949
120	3	2	11	0	21	1774.25	540	3393

На старті (0 год) медіана ШІВ становила 17 балів (13,3–24,0) при розмахові 9–49 балів, що відображало широкі потреби у вазопресорах й інотропах одразу після реперфузії. Упродовж перших 24 год медіана залишалася стабільною (≈ 20 балів), проте верхній квартиль поступово знижувався (25,8 $\rightarrow$ 24,8 балів), сигналізуючи про початок відлучення у

найтяжчих хворих. Після доби ШІВ почав монотонно падати: 16 балів на 48 год, 14,5 — на 72 год і лише 3 бали на 120 год, де вже чверть пацієнтів мали 0–2 бали (Рисунок 3.32). Графік показує експоненційне падіння медіанного ШІВ із 24-ї години.

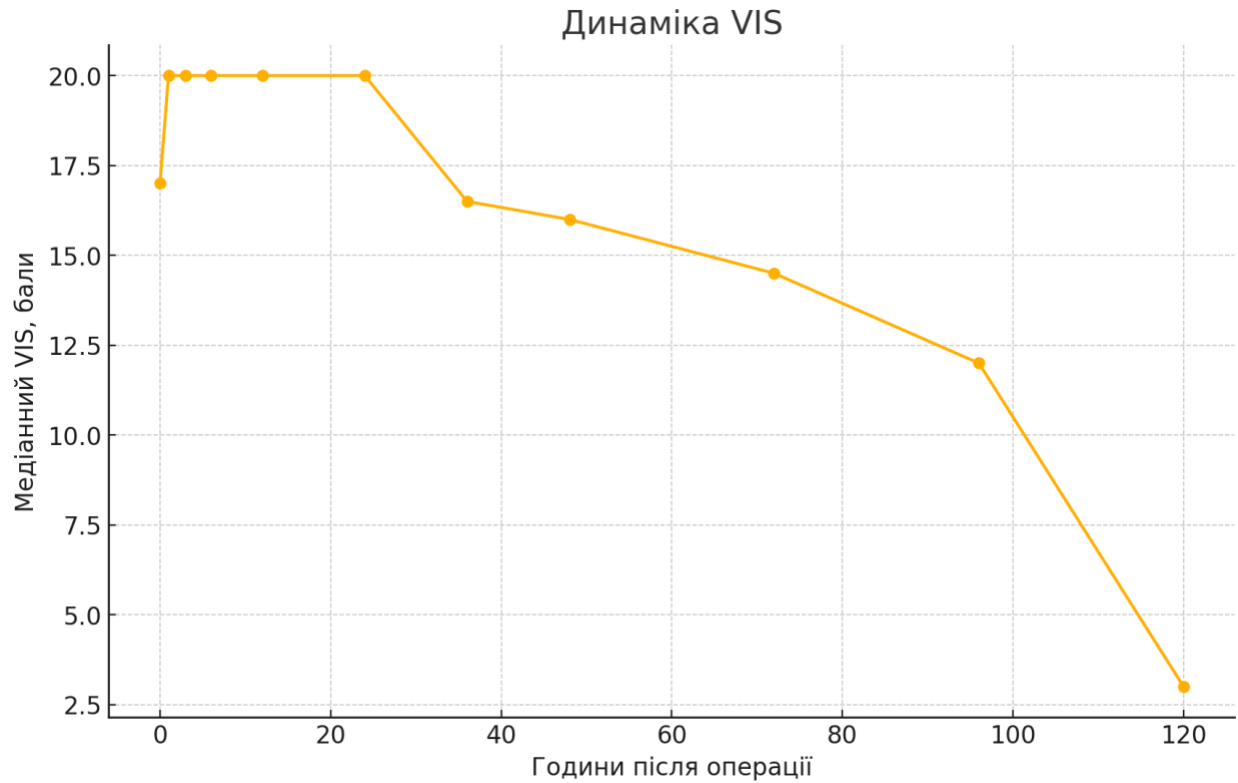


Рисунок 3.32. Динаміка кількості балів за ШІВ у різні часові точки після операції.

Сумарне «навантаження» зростало майже лінійно перші 48 год (медіана 60 → 893 балів), далі нахил кривої зменшився. Це означає, що половину всіх симпатоміметичних доз пацієнт отримував уже до кінця другої доби, а подальший приріст був помірним (Рисунок 3.33). Графік ілюструє, що кумулятивний бал приростає найшвидше до 48 год, далі темп сповільнюється.

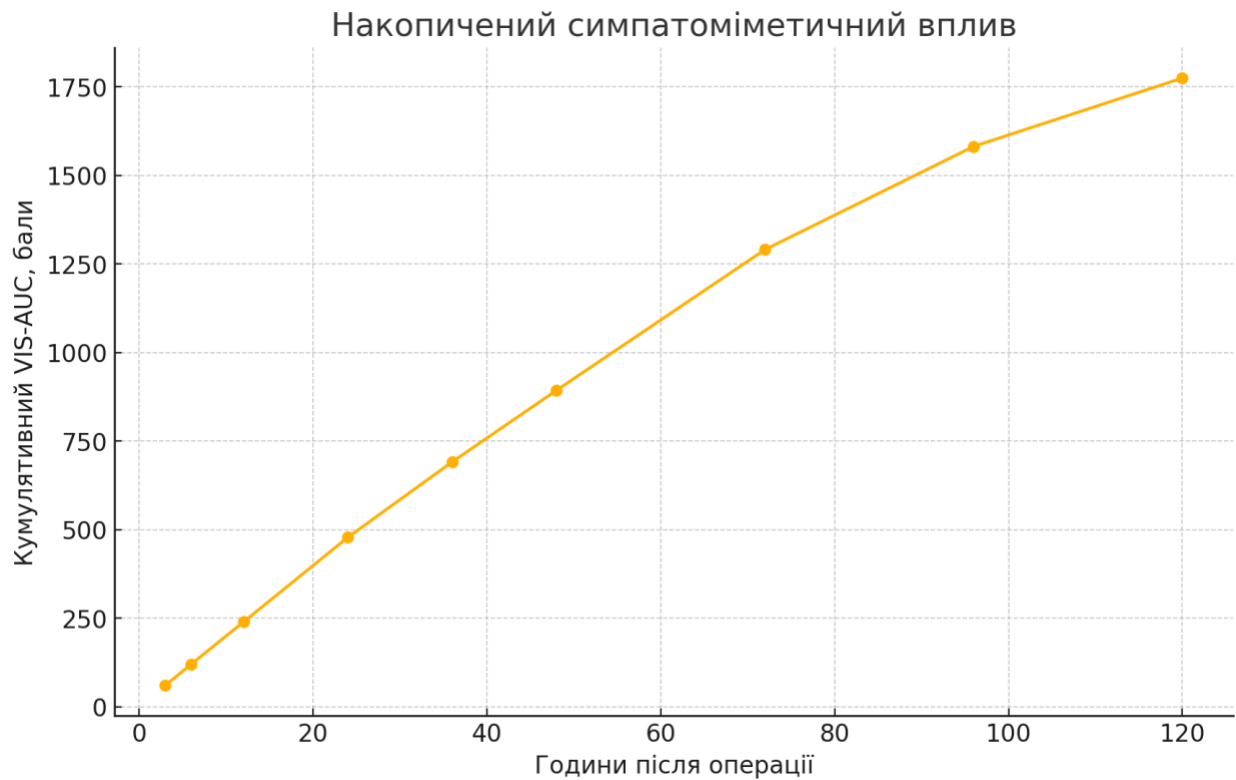


Рисунок 3.33. Динаміка кумулятивної кількості балів за ШІВ станом на різний час після операції.

Середня інтенсивність утримувалась ≈ 21 бал/год у перші 12 год, слабко знизилась до 20 бал/год між 12–24 год, далі спад став помітним: $18 \rightarrow 16 \rightarrow 15 \rightarrow 13 \rightarrow 7$ бал/год у наступних вікнах (Рисунок 3.34). Графік демонструє, як середня інтенсивність підтримки тримається «плато» 0–12 год і зменшується щойно переднавантаження стає скоригованим.

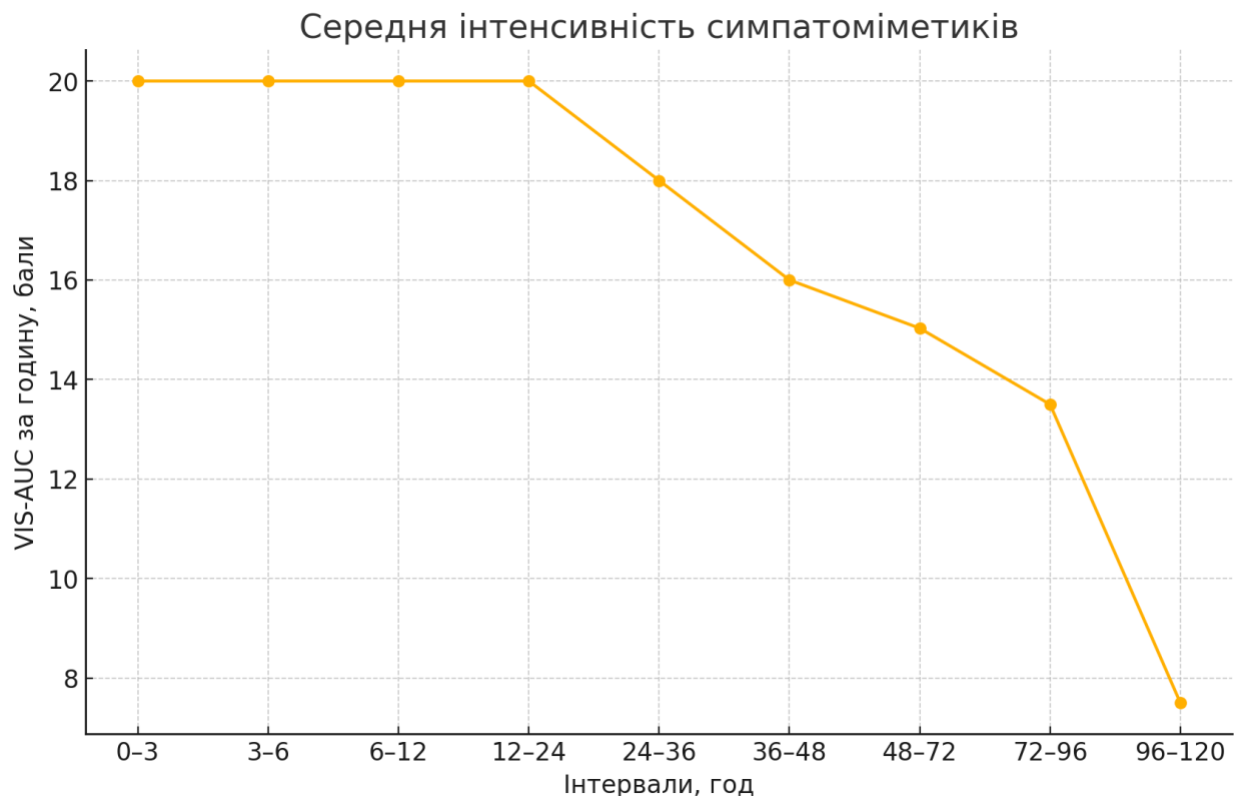


Рисунок 3.34. Динаміка кількості балів за ШІВ у перерахунок на 1 годину в різні відрізки часу після операції.

Швидкий «плато-ефект» — протягом 0–24 год персонал утримував високий, але сталий рівень підтримки, що необхідно для профілактики первинної дисфункції трансплантата. Фаза відлучення (24–48 год): медіанний ШІВ знижується, але кумулятивний бал ще стрімко накопичується — відбувається поступове титрування, без різких відмін препаратів. Глибоке зниження кількості балів після 72 год: і моментальний, і усереднений ШІВ падають < 15 балів; розподіли стають ближчими до нормальних, тобто популяція вирівнюється за потребою в інотропах. Гетерогенність (широкі хвости мін–макс) найбільша у перші години (ШІВ 9–49), найменша - після 96 год (0–24). Це корелює з клінічними спостереженнями: саме рання фаза визначає, хто потребуватиме тривалішої підтримки.

Загалом дані підтверджують ефективну стратегію: інтенсивна комбінована терапія в перші 24 год, плавне відлучення до 48 год і різке зниження після 72 год, що зменшує катехоламін-індуковані ризики без загрози гемодинамічної нестабільності.

Щодо кількості препаратів, які отримували кожен пацієнт, то ці дані узагальнено на Таблиці 3.12.

Таблиця 3.12.

Динаміка кількості одночасно призначених симпатоміметиків

Час після ТС, год	0 препарат	1 препарат	2 препарати	3 препарати	4 препарати
0	—	—	84	30	16
1	—	—	40	66	24
3	—	—	40	66	24
6	—	—	40	66	24
12	—	—	40	69	21
24	—	2	39	72	17
36	—	2	102	22	4
48	—	3	105	19	3
72	1	12	99	18	—
96	1	41	71	17	—
120	14	75	31	10	—

Упродовж перших п'яти діб після пересадки серця потреба в симпатоміметичній підтримці поступово, але чітко спадала: від 3-4 препаратів в ранні години до майже повної відмови від препаратів у частини пацієнтів на кінець спостереження. Уже відразу після реперфузії жоден реципієнт не обходився без інотропів або вазопресорів: дві третини отримували два засоби, тоді як решта мала принаймні три, а кожен восьмий — чотири препарати одночасно. У перші дванадцять годин ця конфігурація практично не

змінювалася: трикомпонентні схеми залишалися провідними, а «четвірка» застосовувалася майже у чверті випадків.

Починаючи з другої доби, стала помітною чітка тенденція до оптимізації. На двадцять четвертій годині у вибірці вперше з'явилися пацієнти, яким вистачало одного препарату, хоча більшість усе ще потребувала комбінації з трьох або двох речовин. До тридцять шостої години перевага остаточно перейшла до двокомпонентної підтримки: понад три чверті хворих трималися саме на ній, а використання чотирьох препаратів стало епізодичним. На сорок восьмій годині ця картина закріпилася: дві діючі речовини залишалися базою терапії, а потреба в трьох скоротилася майже вчетверо порівняно з першим днем.

Через три доби після операції почалася фінальна фаза відлучення. З'явилися перші випадки повної відмови від симпатоміметиків, а монотерапія швидко набирала поширення: до дев'яносто шостої години майже третина реципієнтів обходилася одним препаратом, число тих, хто потребував дві речовини, зменшилося удвічі, а трьох — утричі. До сто двадцятої години монотерапія стала провідною тактикою, охопивши понад половину вибірки, тоді як чотирикомпонентних схем уже не було зовсім, а кожен дев'ятий пацієнт не мав жодної фармакологічної підтримки (Рисунок 3.35).

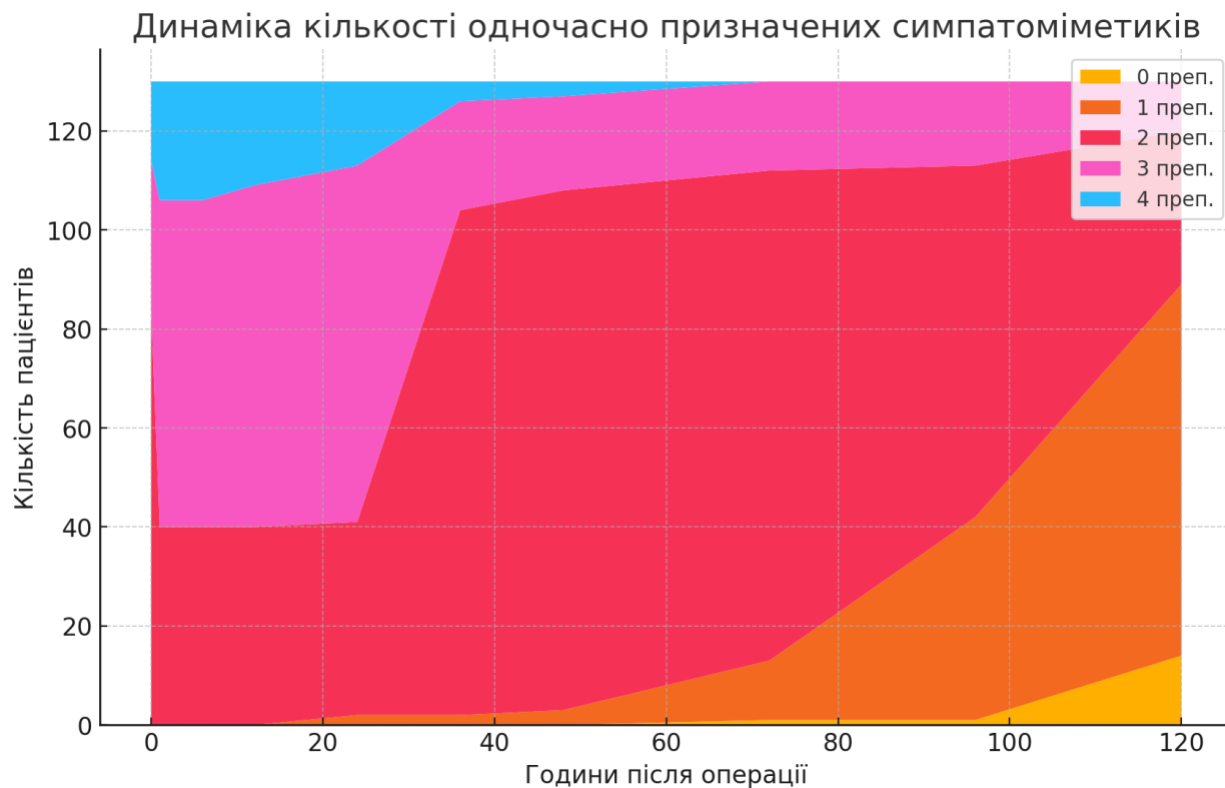


Рисунок 3.35. Динаміка кількості одночасно призначених симпатоміметиків у різні часові точки після операції.

Отже, крива потреби в симпатоміметиках описала класичний каскад: максимальна інтенсивність у перші години, коротке плато стабілізації протягом доби, поступове скорочення кількості препаратів упродовж другої доби та різке зниження навантаження після сімдесяти двох годин. Така динаміка свідчить про ефективну стратегію ранньої агресивної підтримки з подальшим обережним, але неухильним відлученням, що мінімізує катехоламінові ризики й водночас зберігає гемодинамічну безпеку трансплантованого серця.

Нарешті, найважливішим є аналіз результатів лікування та кількості ускладнень при ТС. Ця інформація наведена у Таблиці 3.13.

Таблиця 3.13.

Розвиток ускладнень у ранній період після ТС у ВІТ

Ускладнення / результат	Кількість пацієнтів	Частка, %
Гостра ниркова недостатність	28	21.538
Потреба у ЗНТ	12	9.231
Пневмонія	22	16.923
ШКТ ускладнення	14	10.769
Неврологічні ускладнення	17	13.077
ПДГ (будь-який ступінь)	68	52.308
ПДГ-ПШ	35	26.923
ПДГ-ЛШ	33	25.385
Летальність	12	9.231
ЕСМО у 1-шу добу	16	12.308
ЕСМО на 5-ту добу	8	6.154

У зведеній таблиці подано абсолютну кількість пацієнтів та їхню частку від загальної когорти ($n = 130$) для кожного клінічного результату чи ускладнення. Найпоширенішим явищем виявився синдром первинної дисфункції графта (ПДГ) будь-якого ступеня, який реєстрували у 68 реципієнтів, що становить 52,3 % вибірки. Правошлуночковий ПДГ (ПДГ-ПШ) діагностували у 35 пацієнтів (26,9 %) , а ехокардіографічні ознаки ураження ПШ — у 52 (40 %) . Далі за частотою йшли післяопераційні інфекції: пневмонія у 22 (16,9 %) та цереброваскулярні події у 17 пацієнтів (13,1 %) . Гостра ниркова недостатність траплялась у 28 реципієнтів (21,5 %), проте лише 12 з них (9,2 %) потребували замісної ниркової терапії. Летальність протягом госпіталізації склала 9,2 % (12 випадків) , а використання ЕСМО було необхідне 16 пацієнтам у першу добу (12,3 %) та зберігалось на п'ятий день лише у вісьмох (6,2 %).

Горизонтальна стовпчикова діаграма (Рисунок 3.36) відображає ці ж відсоткові значення, дозволяючи одразу оцінити, які стани переважають. Візуально видно, що ПДГ (і в цілому, і за правошлуночковим компонентом) та ехокардіографічне ураження правого шлуночка найчастіше ускладнюють

ранній післяопераційний період. Інфекції дихальних шляхів займають середню позицію, тоді як гострі ниркові події, потреба в ЕСМО та летальність мають відносно меншу, але все ще клінічно значущу частку. Така візуалізація допомагає швидко ієрархізувати ризики: четвертині пацієнтів доводиться долати проблеми з правим шлуночком, тоді як тяжкі інфекції та поліорганні ураження залишаються на рівні 10–20 % і вимагають цілеспрямованої профілактики.

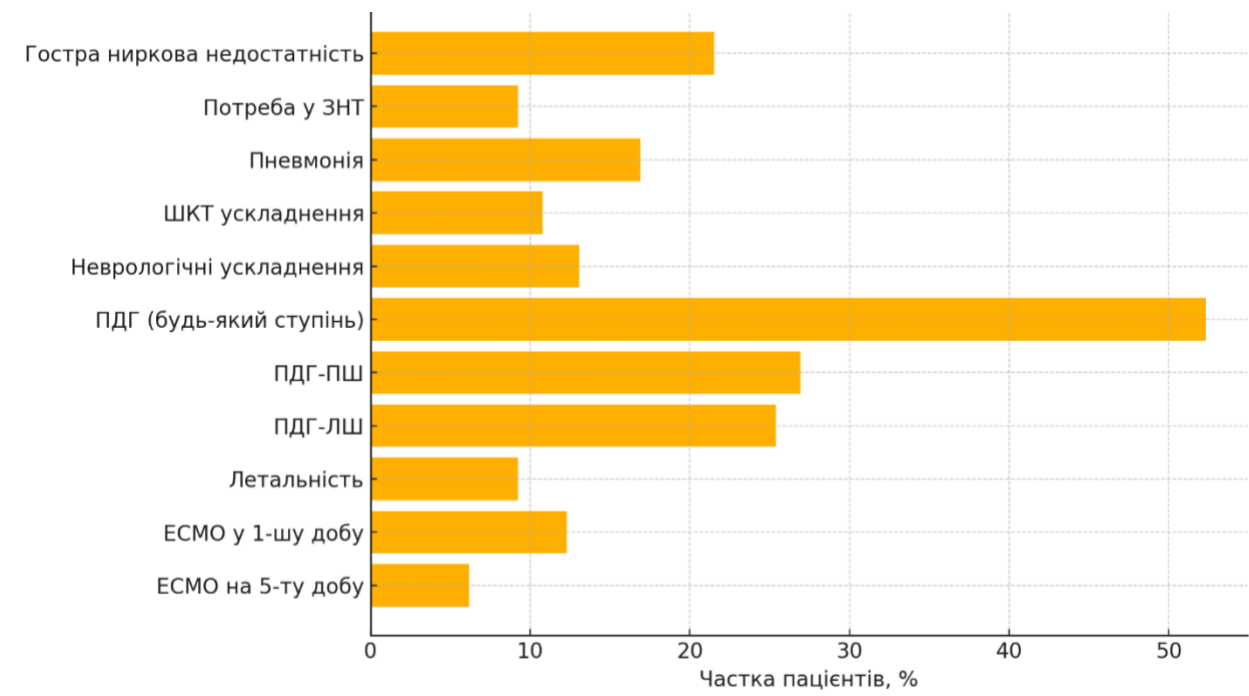


Рисунок 3.36. Розвиток ускладнень у ранній період після ТС у ВІГ.

Висновки до Розділу 3.

1. Демографічний портрет реципієнтів: середньостатистичний кандидат на трансплантацію — чоловік середнього віку (медіана 47 років) з надмірною масою тіла ($\text{BMI} \approx 28 \text{ кг/м}^2$); жінки становили 23 %, що відображає відому епідеміологічну перевагу чоловіків при термінальній серцевій недостатності.
2. Кардіологічний анамнез: у 62 % пацієнтів причиною кінцевої СН була дилатаційна кардіоміопатія проти 28 % ішемічної (2,2 проти 1).

Медіанна тривалість ХСН до трансплантації становила 4 роки, причому половина хворих госпіталізувалась ≥ 3 рази протягом останнього року, що свідчить про важкий та прогресуючий перебіг захворювання.

3. Статус у листі очікування й передопераційна підтримка: понад 60 % реципієнтів мали статус IV–V, лише 14 % — екстрений статус VI та 7 % — критичний статус I. Інотропної залежності потребувало 38 % пацієнтів, а VA-ЕСМО — 15 %, що підкреслює помірну, але не крайню клінічну тяжкість більшості вибірки.
4. Лабораторні показники: типові зміни включали легку анемію (Me 128,5 г/л), помірну гіпоальбумінемію (Me 35 г/л) та підвищений креатинін (Me 108 мкмоль/л) із широким «хвостом» до 158 мкмоль/л; ці дані підтверджують нутритивні та запальні чинники ризику й приховану ниркову дисфункцію в суттєвої частки реципієнтів.
5. Ехокардіографічний профіль: тяжка бівентрикулярна дисфункція (ФВЛШ 20 ± 5 % та TAPSE 14 [12; 16] мм) у поєднанні з дилатацією ЛШ та частою мітральною/трикуспідальною регургітацією формує високий ризик первинної дисфункції графта, особливо з боку наявності вихідної легеневої гіпертензії.
6. Характеристика донорів: донори були переважно середнього віку (Me 50,5 року), з помірним симпатоміметичним навантаженням (ШІВ 16 [13; 22]) і збалансованим співвідношенням маси донор/реципієнт ($0,97 \pm 0,11$), що створює сприятливі передумови для ранньої функції трансплантата.
7. Ішемічний час та тривалість ШК: медіанний холодоровий ішемічний час становив 164 хв, а середній час штучного кровообігу — 236 ± 45 хв; лише 7–8 % випадків перевищували порогові 240 та 300 хв відповідно,

що відповідає світовим рекомендаціям і мінімізує фактори перфузійного стресу.

8. Післяопераційна гемодинаміка: у перші 72 год спостерігалось сталий ріст САТ (70 → 79 мм рт. ст.) з одночасним падінням ЦВТ та ТЗЛА, зниженням ЛСО й помірним зростанням ССО; такий взаємодоповнюючий зсув свідчить про ефективну стратегію по зменшенню застою по обох колах кровообігу і стабільну інтеграцію трансплантата у системний кровообіг.
9. Симпатоміметична підтримка: реалізовано каскадну схему «широкий старт → поступове звуження». Добутамін залишався базовим інотропом (від 4,7 до 2,7 мкг/кг/хв), норадреналін підтримував мінімальний периферичний тонус, адреналін зазвичай відміняли у першу добу, левосимендан вводили одноразово, а мілринон використовували при легеневої гіпертензії при його наявності. Медіанний бал ШІВ знизився з 20 до 3 за п'ять діб, тоді як кумулятивний бал накопичувався переважно у перші 48 год.
10. Кількість препаратів: уже через 36 год 78 % пацієнтів потребували лише дві речовини, через 96 год половина — одну, а до 120 год 11 % обходилися взагалі без симпатоміметиків, що підтверджує успішність стратегії раннього відлучення.
11. Частота ускладнень: найчастіше реєстрували первинну дисфункцію графта — ПДГ будь-якого ступеня (правошлуночковий компонент у 27 %, лівошлуночковий — у 25 %). Гостра ниркова недостатність виникала у 22 %, проте лише 9 % потребували ЗНТ. Пневмонія та неврологічні ускладнення становили 17 % та 13 % відповідно. Летальність склала 9 %, а потреба в ЕСМО знизилася з 12 % у першу добу до 6 % на п'яту добу.

12.Сумарно: комплексна характеристика демонструє, що попри тяжкий кардіальний і коморбідний фон реципієнтів, помірна клінічна стабільність донорів, контрольований ішемічний час, збалансована симпатоміметична підтримка та поступове відлучення сприяли прийнятним показникам ранньої виживаності та керованому спектру ускладнень, серед яких домінують проблеми правого шлуночка і системні інфекції.

Результати даного розділу дисертації висвітлено у наступних публікаціях:

1. B. Todurov, S. Chaikovska, G. Kovtun, M. Melnyk, I. Kuzmych, S. Sudakevych. Heart Transplantation in Ukraine During Wartime: A Retrospective Cohort Study of Standard and Marginal Donor Outcomes. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2025.
2. Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B, Falk CS, Kovtun G, Kuzmych I, Melnyk M, Taranov M, Shpachuk A. Expanding the criteria for selection of donor hearts using normothermic regional perfusion in brain-dead donors. *East Ukr Med J*. 2025;13(1):81-92

РОЗДІЛ 4

ЛЕВОСИМЕНДАН ПРОТИ МІЛРИНОНУ В ПЕРШІ ДНІ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.

4.1. Вступ

Ортотопічна трансплантація серця й надалі визнається найефективнішим методом лікування термінальної серцевої недостатності, однак саме перші післяопераційні дні характеризуються найбільшим рівнем смертності через первинну дисфункцію трансплантата (ПДГ, primary graft dysfunction – PGD) і зумовлені нею гемодинамічні порушення. Стандартизація визначення ПДГ та алгоритми її лікування, запропоновані Міжнародним товариством трансплантації серця і легенів (ISHLT) у 2014 р., особливо наголошують на своєчасному застосуванні інотропів і засобів механічної підтримки кровообігу у відділенні інтенсивної терапії (BIT) (Kobashigawa et al., 2014). У рутинній практиці базу гемодинамічної підтримки найчастіше формують добутамін, норадреналін і адреналін, тоді як інгібітор ФДЕ-3 мілринон і кальцієвий сенситайзер левосимендан нерідко додають до цієї схеми, оскільки вони забезпечують позитивний інотропний ефект за рахунок інших механізмів дії.

Рандомізовані клінічні дослідження та мета-аналізи за участю кардіохірургічних хворих показали, що левосимендан здатний підвищувати серцевий індекс та, імовірно, зменшувати частоту гострого ураження нирок (Ayala et al., 2024; Landoni et al., 2017). Крім того, нещодавнє китайське дослідження продемонструвало додаткові гемодинамічні переваги цього препарату в ранньому післяопераційному періоді. (Zhao et al., 2025).

Ступінь симпатоміметичної та вазопресорної підтримки після ТС кількісно оцінюють за допомогою шкали інотропів-вазопресорів (ШІВ, vasopressor-inotropic score – VIS) і показника площі під кривою її значень

(ШІВ-AUC, VIS-AUC). Підвищені значення ШІВ у перші 24 год пов'язують із вищою ранньою смертністю та тяжкими ускладненнями. Водночас прямі порівняння різних схем інотропної терапії при ТС зустрічаються рідко, а оптимальний вибір препарату для українських клінік досі не описаний у літературі. (Venema et al., 2021; Xiong et al., 2024).

Через проблеми з постачанням мілринону в Україні левосимендан фактично став його заміною для частини реципієнтів. Таке природне переключення створило підґрунтя для ретроспективного аналізу клінічних наслідків. Метою нашого дослідження було з'ясувати, чи забезпечує левосимендан у комбінації зі стандартною терапією кращі ранні результати порівняно з історичною когортою, яка отримувала мілринон разом зі стандартною терапією.

4.2. Характеристика досліджуваної популяції.

У рамках ретроспективного когортного аналізу, проведеного в ДНП «Інститут серця» МОЗ України, було розглянуто 130 послідовних випадків ортотопічної трансплантації серця (ТС), виконаних у період із січня 2020 р. по липень 2025 р. До роботи включали лише дорослих реципієнтів; до критеріїв виключення належали вік < 18 років, повторна чи комбінована ТС, а також відсутність повної медичної документації.

Усі пацієнти отримували терапію, спрямовану на корекцію гемодинаміки — оптимізацію серцевого викиду й підтримання адекватного перфузійного тиску периферійних органів. Це передбачало регулювання переднавантаження (волемічна підтримка або діуретики), посилення скоротливої здатності міокарда (інотропна підтримка), корекцію післянавантаження (вазопресори чи

вазодилататори) та оптимізацію ритму й частоти серцевих скорочень за допомогою β -блокаторів, аміодарону або електрокардіостимуляції.

Компенсацію серцевого викиду вважали досягнутою за умови систолічного тиску ≥ 110 – 120 мм рт. ст. і середнього тиску ≥ 65 мм рт. ст., зникнення периферичного спазму, діурезу > 1 мл/кг/год, нормалізації метаболічного ацидозу та рівня лактату, адекватного психічного стану й стабілізації лабораторних маркерів перфузії (сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, білірубін).

Скоротливу функцію оцінювали трансторакальною або трансезофагеальною ехокардіографією, тоді як післянавантаження визначали за артеріальним тиском, ознаками периферичної вазоконстрикції та температурою тіла; частоту й ритм контролювали цілодобовим ЕКГ-моніторингом.

Базову інотропно-вазопресорну підтримку формували добутаміном (2–8 мкг/кг/хв), норадреналіном (0,15–0,3 мкг/кг/хв) та адреналіном (0,01–0,1 мкг/кг/хв).

Залежно від додаткового інотропу у відділенні інтенсивної терапії пацієнтів поділили на дві групи. Група А одержувала левосимендан у вигляді безперервної інфузії 0,1–0,2 мкг/кг/хв протягом 24 годин, тоді як група В — мілринон у дозі 0,5–0,75 мкг/кг/хв. Стандартна терапія обом когортам забезпечувала збалансоване знеболення, профілактику імунного відторгнення та протективну штучну вентиляцію легенів. Перехід від мілринону до левосимендану у 2023 р. був зумовлений перебоями з постачанням мілринону на український фармринок, що дало природний рандомізований сценарій і виключило вплив дослідників.

Клінічні та демографічні дані реципієнтів та їхніх донорів наведено у Таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1.

Клінічні та демографічні дані реципієнтів

Показник	Формат	Група А (левоси- мендан, <i>n</i> = 65)	Група В (мілри- нон, <i>n</i> = 65)	<i>p</i> -значення (тест)
Вага, кг	M ± SD	86.9 ± 11.4	85.5 ± 11.3	0.507 (Welch <i>t</i>)
ІМТ, кг/м ²	M ± SD	28.4 ± 2.8	28.1 ± 3.1	0.511 (Welch <i>t</i>)
Тривалість ХСН, років	Me (IQR)	4 (3–7)	4 (2–6)	0.676 (Mann-Whitney)
Креатинін, мкмоль/л	Me (IQR)	109 (90–124)	107 (89–128)	0.641 (Mann-Whitney)
Стать, чоловіки, <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	52 (80 %)	48 (74 %)	0.405 (χ^2)
Етіологія (ДКМП/ІКМП/інша), <i>n</i>	<i>n</i> (%)	37 / 23 / 5	43 / 13 / 9	0.112 (χ^2)
Цукровий діабет, <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	13 (20 %)	12 (18 %)	0.824 (χ^2)
Передопераційна ЕКМО, <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	6 (9 %)	14 (22 %)	0.052 (χ^2)
Холодова ішемія, хв	M ± SD	164 ± 43	169 ± 28	0.448 (Welch <i>t</i>)
Час ШК, хв	Me (IQR)	228 (203–270)	228 (213–269)	0.469 (Mann-Whitney)

Обидві групи реципієнтів — пацієнти, котрі отримували левосимендан (група А) та мілринон (група В) — виявилися добре збалансованими за ключовими демографічними й клінічними показниками. Середня маса тіла та індекс маси тіла практично не відрізнялися: $86,9 \pm 11,4$ кг проти $85,5 \pm 11,3$ кг і $28,4 \pm 2,8$ кг/м² проти $28,1 \pm 3,1$ кг/м² відповідно, що підтверджують високі значення *p* (0,507 і 0,511). Тривалість хронічної серцевої недостатності також була однаковою (медіана 4 роки з подібним інтерквартильним розмахом), а рівні креатиніну не демонстрували статистично значущих відмінностей, що свідчить про зіставну початкову функцію нирок у групах.

Стать розподілилася схоже: чоловіки становили 80 % у групі А та 74 % у групі В ($p = 0,405$), а спектр етіологій кардіоміопатії (дилатаційна, ішемічна чи інша) мав порівняні частки ($p = 0,112$). Частота цукрового діабету була майже ідентичною (20 % проти 18 %; $p = 0,824$). Серед інтраопераційних параметрів не спостерігалось суттєвих розходжень: тривалість холодової ішемії становила 164 ± 43 хвилин у групі А та 169 ± 28 хвилин у групі В ($p = 0,448$), тоді як час штучного кровообігу мав однакову медіану — 228 хвилин із близьким інтерквартильним діапазоном і незначущою різницею ($p = 0,469$).

Єдина змінна, що наблизилася до межі статистичної значущості, — частота використання передопераційної ЕСМО: 9 % у левосимендановій когорті проти 22 % у мілриноновій ($p = 0,052$). Хоча різниця формально не перевищила порога 0,05, вона може вказувати на тенденцію до тяжчого вихідного стану пацієнтів групи В. У решті параметрів статистично важливих відмінностей не виявлено, що підтверджує порівнянність базових характеристик та обґрунтовує подальше зіставлення результатів лікування без суттєвого ризику вихідного конфаундингу.

Таблиця 4.2.

Клінічні та демографічні дані донорів

Показник	Форма т	Група А (донори , $n = 65$)	Група В (донори , $n = 65$)	p -значення (тест)
Вік, років	Me (IQR)	51 (46– 55)	50 (42– 58)	0.821 (Mann- Whitney)
Вага, кг	Me (IQR)	82 (75– 91)	83 (75– 92)	0.869 (Mann- Whitney)
Стать, чоловіки, n (%)	n (%)	28 (43 %)	34 (52 %)	0.292 (χ^2)
Співвідношення ваги донор/реципієнт	$M \pm SD$	$0.96 \pm$ 0.11	$0.99 \pm$ 0.12	0.241 (Welch t)

«Жінка-донор/чоловік-реципієнт», <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	30 (46 %)	23 (35 %)	0.212 (χ^2)
Бал за ШІВ	Me (IQR)	17 (13–24)	16 (14–21)	0.656 (Mann-Whitney)

Обидві групи донорів були високо співставні за ключовими демографічними та клінічними характеристиками. Медіанний вік не відрізнявся (51 [46–55] років у групі А проти 50 [42–58] років у групі В; $p = 0,821$, Mann-Whitney), як і медіанна вага (82 [75–91] кг проти 83 [75–92] кг; $p = 0,869$). Частка чоловіків була дещо вищою у групі В (52 % проти 43 %), але ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,292$, χ^2 -тест).

Співвідношення ваги донор/реципієнт залишалося подібним ($0,96 \pm 0,11$ у групі А та $0,99 \pm 0,12$ у групі В; $p = 0,241$, Welch t), що свідчить про відсутність систематичного дисбалансу між масою донорських та реципієнтських сердець. Частота невідповідності «жінка-донор/чоловік-реципієнт» також не різнилася достовірно (46 % проти 35 %; $p = 0,212$).

Нарешті, рівень інотропної підтримки донорів, виражений балом VIS, практично збігався (медіана 17 [13–24] у групі А та 16 [14–21] у групі В; $p = 0,656$, Mann-Whitney). Таким чином, базові характеристики донорів не мали суттєвих міжгрупових відмінностей, що мінімізує ризик їхнього впливу на результати трансплантації.

4.3. Аналіз дозування інотропних та вазопресорних препаратів.

При порівнянні дозування стандартної симпатоміметичної підтримки, ми почали з одночасного порівняння призначених доз добутаміну, норадреналіну, адреналіну (Рисунок 4.1) за допомогою узагальненої оцінювальної моделі зі змішаними ефектами (GLMM, generalized linear mixed model) (Таблиця 4.3).

Combined 3D Plot: Time vs Mean Dose vs Patient Count
(All Drugs, Groups A & B)

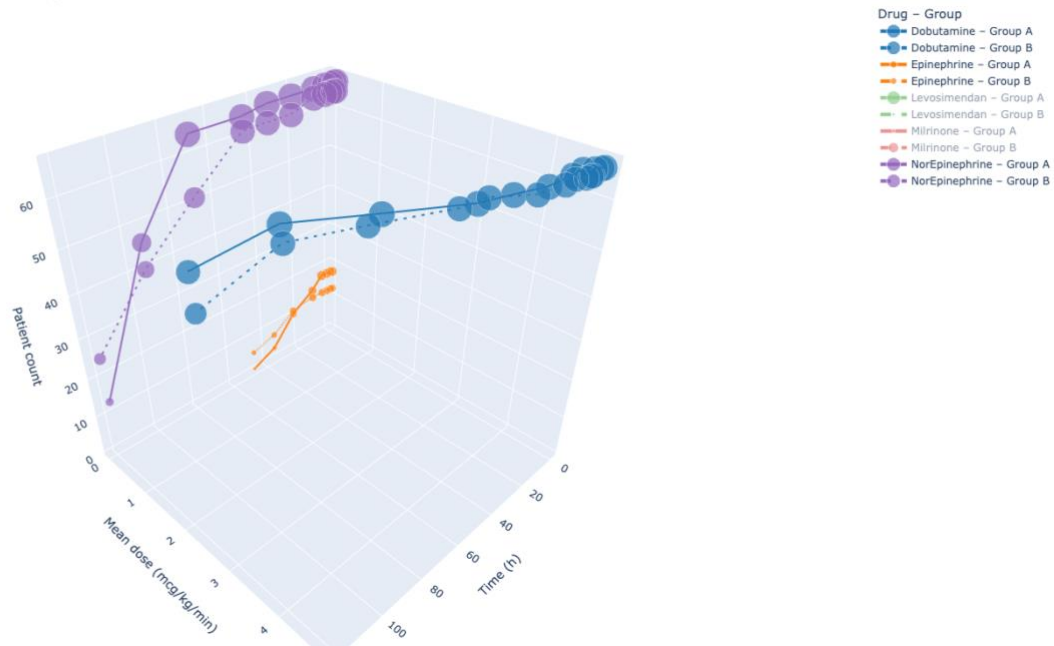


Рисунок 4.1. Чотиривимірний графік дозування добутаміну, норадреналіну, та адреналіну серед груп А та Б. Розмір відповідної кульки на перетині x , y , z залежить від кількості пацієнтів, що отримували препарат. Patient count – кількість пацієнтів, Mean dose (mcg/kg/min) – середня доза серед тих, хто отримував препарат (мкг/кг/хв), Time (h) – час (години).

Таблиця 4.3.

GLMM для дозування базової симпатоміметичної підтримки

Ефект	χ^2 , df	p-значення	Інтерпретація
Група	0.39 (1)	0.53	Лікарі однаково часто залишають три базові препарати незалежно від того, чи отримує пацієнт левосимендан чи мілрінон. Це узгоджується з тим, що у моделі відсутній статистично значущий міжгруповий ефект (GLMM- χ^2 , $p > 0,05$).
Час	205.0 6 (10)	<.001	Сильний часовий ефект свідчить: інотропи планово зменшують/скасовують, тому ймовірність їхнього застосування різко падає від 0 до 120 год після госпіталізації у ВІТ.

			Подібну динаміку зниження доз описано й у літературі про післяопераційне відлучення від симпатоміметиків.
Група × Час	3.14 (10)	0.98	Відсутність взаємодії означає паралельні траєкторії в обох групах: темпи й стратегія «відмикання» інфузій однакові незалежно від початкового інотропа. Такий результат типово інтерпретують як доказ того, що часовий ефект домінує, а вибір препарату не змінює форму кривої.

Моделювання GLMM показує, що обидві схеми базової симпатоміметичної підтримки (левосимендан vs мілринон) використовують однакову кількість препаратів; натомість сама потреба в інотропах швидко зникає протягом перших 120 годин, і темп «відмикання» інфузій не залежить від вибору групи. Оскільки груповий ефект незначущий, левосимендан і мілринон не відрізняються за частотою призначення додаткових базових симпатоміметиків. Часовий тренд домінує – поступове, але різке зниження необхідності в інотропах відповідає стандартній практиці швидкого відлучення від вазоактивної підтримки після стабілізації гемодинаміки. Однакові «схили» кривих підкреслюють, що жодна зі схем не потребує специфічно повільнішого або швидшого титрування порівняно з іншою.

Далі нами було проведено статистичний аналіз дозування кожного з базових препаратів (добутаміну, норадреналіну, та адреналіну) окремо з використанням тесту ANOVA для повторних вимірювань (repeated measures ANOVA, RMANOVA) та лінійної змішаної моделі (linear mixed model, LMM).

Почати доцільно з препарату для ізолювано інотропної підтримки.

Результати RMANOVA для добутаміну показують, що, по-перше, його доза достовірно падає з 0 до 120 год (Усередині-предметний фактор («Час»): $F(10, 1130)=308.1, p<.001$). По-друге, загалом обидві когорти одержують

однакові середні дози добутаміну (Між-предметний фактор («Група»): $F(1, 113)=0.16$, $p=.695$). По-третє, траєкторії зниження дози статистично не різняться між групами. Для взаємодії факторів «Час» $\times$ «Група» тест $F(10, 1130)=1.77$, $p=.062$ не досягає 0.05, тому формально «схили» паралельні, хоча тренд до розходження з'являється після ~ 36 год. Станом на 0-24 годин, середні дози майже ідентичні у обох груп, ($4.90 \rightarrow 4.70$ проти $4.84 \rightarrow 4.63$ мкг/кг/хв). Станом на 36-72 годин, між групами починає з'являтися розрив ≈ 0.25 мкг/кг/хв ($4.52 \rightarrow 3.80$ проти $4.24 \rightarrow 3.63$ мкг/кг/хв). На 96-120 годинах, спостерігається паралельне падіння дози до <3 мкг/кг/хв у обох груп ($3.14 \rightarrow 2.64$ проти $3.23 \rightarrow 2.69$ мкг/кг/хв).

Результати LMM-аналізу для добутаміну показано на Рисунку 4.2 та Таблиці 4.4.

Таблиця 4.4.

Результати LMM для добутаміну

Тест	F (df)	p	Висновок
Група	0.76 (1, 128)	0.385	Середні дози між А і В не різняться
Час	362.1 (10, 1280)	$< .001$	Доза швидко падає з 0 до 120 год
Група $\times$ Час	1.27 (10, 1280)	0.24	Швидкість зниження однакова в обох групах

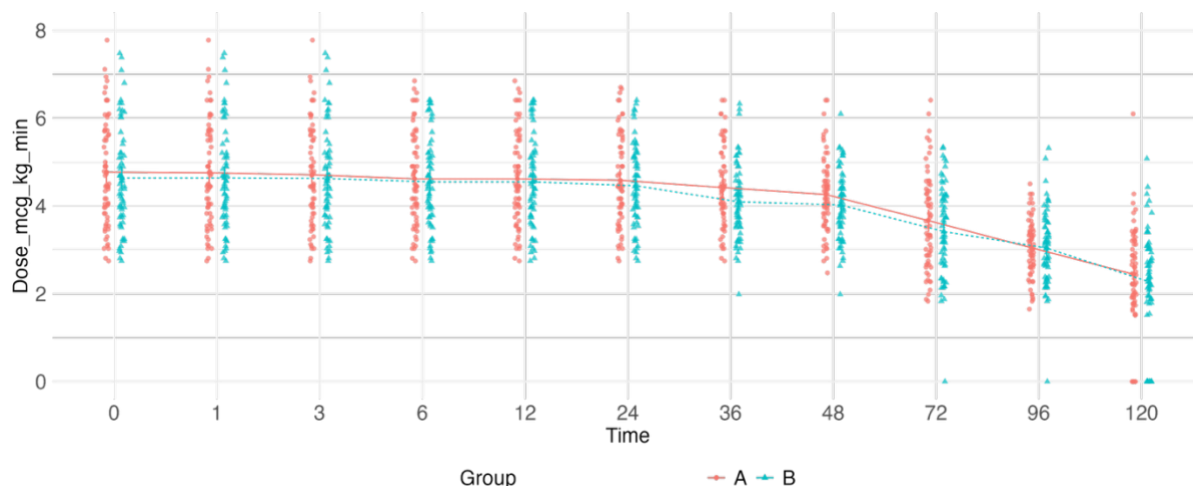


Рисунок 4.2. На графіку подано індивідуальні дози добутаміну (вісь Y, мкг/кг/хв) у двох лікувальних групах протягом перших 120 год після надходження до ВІТ (вісь X, години). Червоні кола — група А (левосимендан + стандартна терапія). Блакитні трикутники — група Б (мілринон + стандартна терапія). Суцільна червона та штрихована блакитна лінії — маргінальні середні, розраховані за лінійною змішаною моделлю (LMM) з випадковими перехопленнями для пацієнтів.

В обох когортах доза поступово знижується від $\approx 4,5\text{--}5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ у перші години до $\approx 2\text{--}3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ наприкінці п'ятої доби. Це відображає сильний головний ефект «Час» у LMM ($\chi^2 = 205,1$; $p < 0,001$) і підтверджує планомірне відлучення від симпатоміметичної підтримки. Лінії майже накладаються: стартові дози і схили кривих практично однакові. Візуально це корелює з несуттєвим ефектом «Група» ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,53$). Паралельність кривих вказує, що швидкість титрування не залежить від того, чи отримує пацієнт левосимендан чи мілринон (ефект «Група» $\times$ «Час»: $\chi^2 = 3,14$; $p = 0,98$). У перші 24 год спостерігається ширший діапазон (0–8 мкг/кг/хв), який поступово звужується до 72–120 год, що узгоджується зі стандартною практикою зменшення інотропної підтримки після стабілізації гемодинаміки.

Для ізолювано вазопресорного ефекту в Українській практиці застосовують норадреналін, адже вазопресин, інший вазопресор, популярний у Європі та США, в Україні не зареєстровано.

У лінійній змішаній моделі з повторними вимірюваннями, застосованій для оцінки динаміки добових доз норадреналіну протягом перших 120 годин після трансплантації, виявили чіткий головний ефект часу: доза вазопресора статистично значуще й послідовно знижувалася упродовж усього періоду спостереження (χ^2 -коректоване $F = 71,4$; $p < 0,001$ після поправки Грінхауса–Гейзера, $\varepsilon = 0,217$). Одночасно зафіксували достовірний міжгруповий ефект: у середньому пацієнти, яким поряд із базовою схемою призначали левосимендан (група А), потребували вищих доз норадреналіну, ніж реципієнти, котрі отримували мілринон (група Б) ($F = 15,4$; $p < 0,001$; різниця приблизно $0,04$ мкг/кг/хв).

Криві зниження доз виявилися не паралельними: взаємодія «група $\times$ час» також досягла статистичної значущості ($F = 10,98$; $p < 0,001$), свідчачи про різний темп відлучення від вазопресора. У мілриноновій когорті дози скорочувалися стрімкіше і вже з першої години суттєво відставали від левосименданової; максимальний розрив спостерігався на 96-й та 120-й годинах. Стартові значення (0-ва година) різнились несуттєво, що підтверджувало подібну вихідну потребу у вазопресорній підтримці.

З клінічного погляду отримані результати свідчать, що застосування мілринону асоціювалося з меншою та швидше спадною потребою в норадреналіні, тоді як пацієнти на левосимендані залишалися більш вазопресор-залежними. Це, ймовірно, відображало поєднання вазодилатувального ефекту самого левосимендану та певної гемодинамічної нестабільності цієї групи після операції.

У лінійній змішаній моделі (LMM) з випадковими перехопленнями на рівні пацієнта дози норадреналіну аналізували у двох групах протягом перших 120 годин після трансплантації. Головний ефект часу був надзвичайно потужним ($F(10, 1280)=260,2$; $p<0,001$): середня швидкість інфузії знижувалася практично у кожному наступному часовому інтервалі, причому найстрімкіший спад припадав на 72–120 год. Загальний ефект групи (левосимендан vs мілринон) не досяг статистичної значущості ($F(1, 128)=1,91$; $p=0,169$), отже, потреба у вазопресорі на всьому відрізку спостереження виявилась порівнянною: усереднені маргінальні дози становили 0,115 мкг/кг/хв у групі А і 0,106 мкг/кг/хв у групі Б. Водночас виявлено достовірну взаємодію «група × час» ($F(10, 1280)=4,69$; $p<0,001$) (Таблиця 4.5).

Таблиця 4.5.

Результати LMM-аналізу дозування норадреналіну

Тест	F (df)	p	Висновок
Група	1.91 (1, 128)	0.169	Загальні середні дози не різняться
Час	260.2 (10, 1280)	< .001	Час — сильний предиктор падіння дози
Група × Час	4.69 (10, 1280)	< .001	Траєкторії різні між А та В

Графік маргінальних середніх підтверджує, що траєкторії відлучення від норадреналіну розходилися після третьої доби: у пацієнтів, які отримували мілринон, дози зменшувалися швидше й до 120 год досягали значень $\approx 0,06$ $\mu\text{г}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$, тоді як у левосимендановій групі лишалися вищими ($\approx 0,08$ $\mu\text{г}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$). Найпомітніша міжгрупова різниця припала на часовий інтервал 72–96 год (параметр взаємодії Time (9): $t=2,76$; $p=0,006$). У стартовий момент

(0 год) відмінностей майже не було, що вказує на подібну вихідну вазопресорну залежність (Рисунок 4.3).

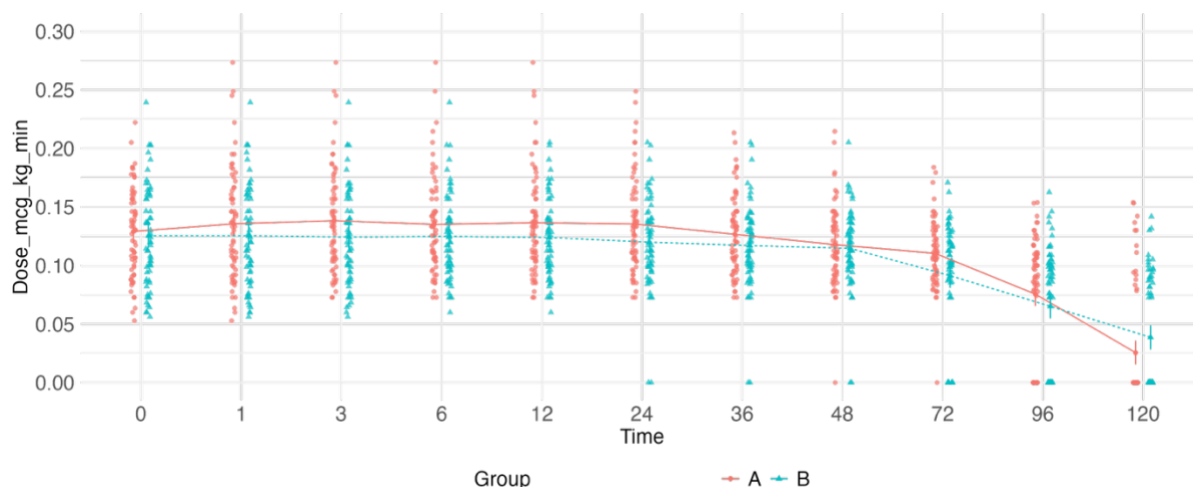


Рисунок 4.3. На графіку подано індивідуальні дози норадреналіну (вісь Y, мкг/кг/хв) у двох лікувальних групах протягом перших 120 год після надходження до ВІТ (вісь X, години). Червоні кола — група А (левосимендан + стандартна терапія). Блакитні трикутники — група Б (мілринон + стандартна терапія). Суцільна червона та штрихована блакитна лінії — маргінальні середні, розраховані за лінійною змішаною моделлю (LMM) з випадковими перехопленнями для пацієнтів.

Клінічно це означає, що вирішальним чинником зниження дози норадреналіну був сам перебіг післяопераційної стабілізації, тоді як вибір левосимендану чи мілринону лише коригував темп відлучення. Мілринон асоціювався з більш різким спадом потреби у вазопресорі після 72 годин, тоді як пацієнти на левосимендані потребували норадреналіну довше, ймовірно через помірний вазодилатувальний ефект цього сенситайзера або через дещо більшу гемодинамічну лабільність у даній когорті.

Найпотужніший препарат, який володіє дозозалежними інотропними та вазопресорними ефектами – адреналін.

Повторний дисперсійний аналіз, виконаний для добових доз адреналіну протягом перших 48 годин після трансплантації, показав переконливу дію фактора часу: середня швидкість інфузії достовірно знижувалася у кожному наступному часовому інтервалі ($F = 11,27$; $p < 0,001$), що відображало планове й послідовне відлучення пацієнтів від вазопресорної підтримки. Водночас вибір стратегії додаткової інотропної терапії (левосимендан чи мілринон) не впливав ані на вихідні дози, ані на їхню подальшу динаміку: головний ефект групи залишився статистично незначущим ($F = 0,50$; $p = 0,511$). Не виявлено й взаємодії «група $\times$ час» ($F = 0,24$; $p = 0,972$), що засвідчило паралельність траєкторій зниження доз у двох когортах. Післякорекційний пост-хок аналіз також не зафіксував жодної достовірної міжгрупової різниці на жодній часовій точці. Отже, у ранньому післяопераційному періоді потреба в адреналіні визначалася виключно перебігом післяопераційної стабілізації, а не вибором левосимендану чи мілринону, підтверджуючи клінічну еквівалентність цих двох інотропних стратегій щодо вазопресорної підтримки.

У лінійній змішаній моделі, побудованій для щогодинних доз адреналіну протягом перших 120 годин після трансплантації, вирішальним чинником виявився сам перебіг часу: статистично значущий головний ефект «Час» ($F = 30,4$; $p < 0,001$) засвідчив поступове й послідовне зменшення потреби у вазопресорі в усіх пацієнтів (Таблиця 4.6). Уже з 12-ї години більшість коефіцієнтів часу набули негативних або нульових значень, а після 48-ї години дози знижувалися до мінімальних величин, що відповідає клінічній тактиці швидкого відлучення від адреналіну після гемодинамічної стабілізації.

Натомість міжгруповий ефект (левосимендан проти мілринону) залишився нульовим ($F \approx 0,0005$; $p = 0,982$): середні маргінальні дози у двох когортах були практично однаковими ($\approx 0,006$ мкг·кг⁻¹·хв⁻¹). Так само

взаємодія «Група × Час» не досягла значущості ($F = 0,834$; $p = 0,596$), що підтверджує паралельність траєкторій відлучення від адреналіну незалежно від схеми додаткової інотропної підтримки.

Таблиця 4.6.

Результати LMM-аналізу дозування адреналіну

Тест	F (df)	p	Висновок
Група	4.9×10^{-4} (1, 128)	0.982	Абсолютна відсутність різниці між А і В
Час	30.4 (10, 1280)	< .001	Істотне зменшення дози з часом
Група × Час	0.83 (10, 1280)	0.596	Траєкторії паралельні

Супровідний графік (Рисунок 4.4) чітко ілюструє ці результати: обидві криві—червона (левосимендан) і блакитна (мілринон)—починають рух із приблизно однакових стартових точок, після чого синхронно та майже дзеркально спадають до нуля, без розбіжностей у крутості схилів чи у формі кривих. Ширина вертикальних відхилень суттєво зменшується після 24 годин, що відображає конвергенцію індивідуальних доз до мінімальних значень у міру стабілізації гемодинаміки.

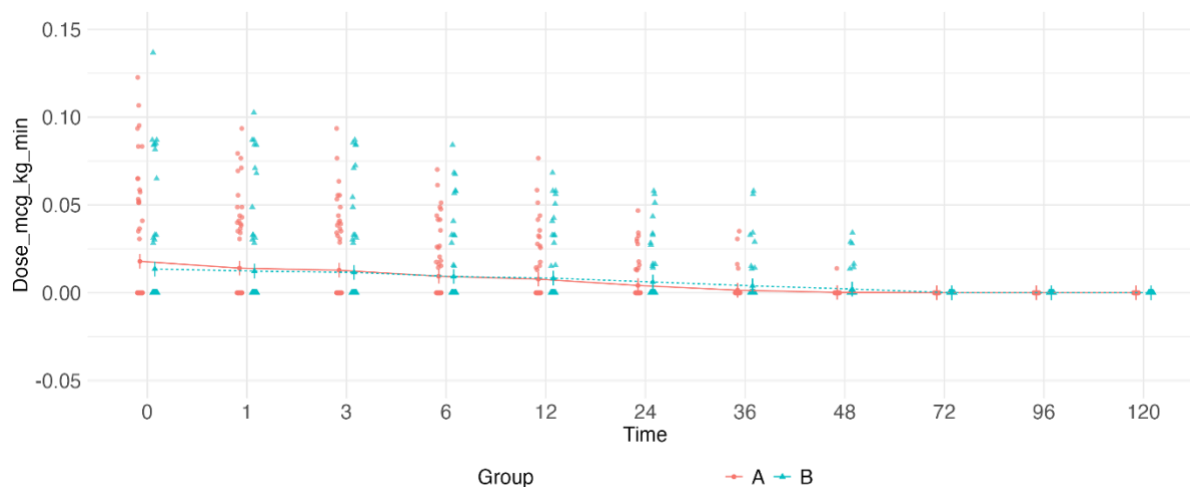


Рисунок 4.4. На графіку подано індивідуальні дози адреналіну (вісь Y, мкг/кг/хв) у двох лікувальних групах протягом перших 120 год після надходження до ВІТ (вісь X, години). Червоні кола — група А (левосимендан + стандартна терапія). Блакитні трикутники — група Б (мілринон + стандартна терапія). Суцільна червона та штрихована блакитна лінії — маргінальні середні, розраховані за лінійною змішаною моделлю (LMM) з випадковими перехопленнями для пацієнтів.

Отже, потреба в адреналіні визначалася виключно фактором часу, а вибір левосимендану або мілринону як додаткового інотропу не вплинув ані на початкові дози, ані на швидкість їхнього зменшення. Обидві стратегії можна вважати клінічно еквівалентними щодо вазопресорної підтримки у ранньому післяопераційному періоді.

Проте вищевказана інформація, не дає повної картини вазопресорного та симпатоміметичного навантаження, де б враховувався левосимендан та/чи мілринон. Для цієї мети використовують бал за шкалою ШІВ у часових точках 0–120 год (години після виїзду до ВІТ: 0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120), а також площу під кривою ШІВ-AUC у різних часових проміжках (години після виїзду до ВІТ: 0-3, 3-6, 6-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, 96-120). Вони порівнювались за допомогою Mann-Whitney U-test (Рисунки 4.5 та 4.6).

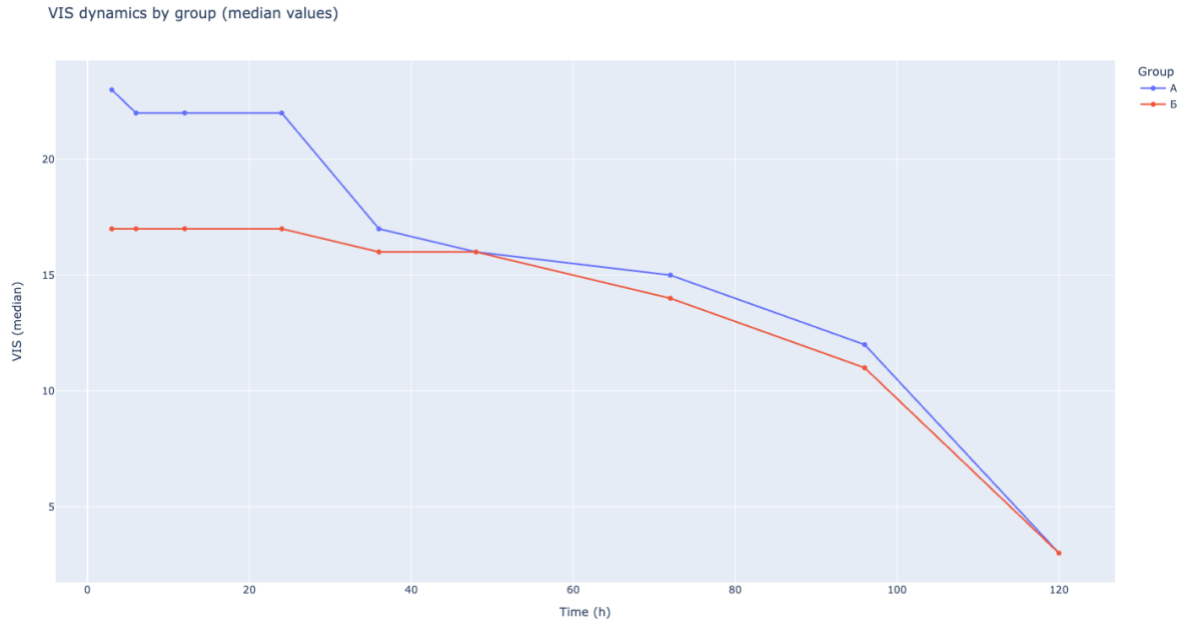


Рисунок 4.5. Динаміка медіанних значень балу за ШІВ серед обох груп.
VIS (median) – ШІВ (медіана), Time (h) – час (години).

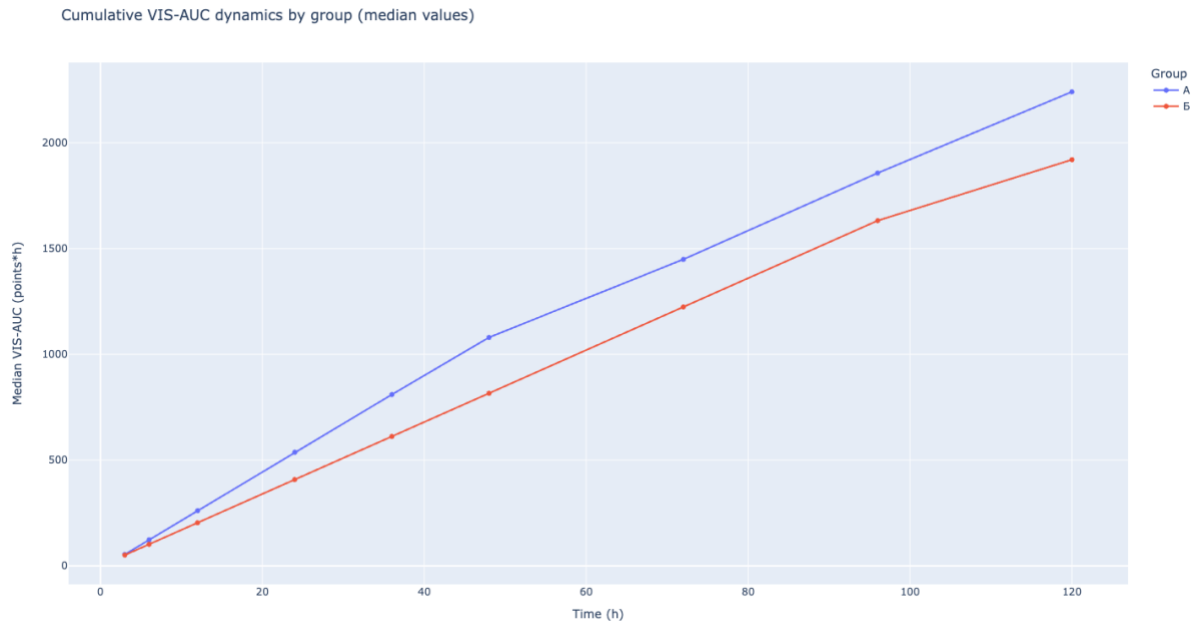


Рисунок 4.6. Динаміка кумулятивних значень балу за ШІВ-AUC серед обох груп. Median VIS-AUC (points*h) – Медіана ШІВ (балів*год), Time (h) – час (години).

Аналіз, виконаний за допомогою критерію Манна–Уїтні для порівняння балів за шкалою ШІВ у часових точках від моменту надходження до відділення інтенсивної терапії до 120-ї години, засвідчив чіткий і короткочасний ефект, що припадав на першу добу спостереження. У вихідний момент (0-ва година) імовірність призначення симпатоміметиків була однаковою в обох групах ($p = 0,185$). Однак уже через годину пацієнти, які отримували левосимендан, мали вищі значення ШІВ, причому ця різниця зберігалася до 24-ї години ($p < 0,001$; ранг-бісеріальна кореляція коливалася між 0,46 та 0,56). Після 36-ї години статистично значущі відмінності послідовно зникали, і в часових точках 36–120 годин показники ШІВ у двох когортах не розрізнялися ($p > 0,20$).

Подібна картина спостерігалась і для площ під кривою ШІВ-AUC. Сегментні AUC за інтервали 0–3, 3–6, 6–12, 12–24 та 24–36 годин виявилися достовірно більшими у левосимендановій групі ($p < 0,001$; ефект 0,46–0,56), тоді як у проміжках від 36 години й пізніше істотних відмінностей уже не фіксували ($p \geq 0,205$). Сумарна експозиція до симпатоміметичної підтримки, виражена як ШІВ -AUC_{0–12} та ШІВ -AUC_{0–24}, також була вищою в пацієнтів, які отримували левосимендан ($p < 0,001$; ефект $\approx 0,50$); наприкінці третьої доби різниця ще зберігалася, але зменшувалась (кореляція 0,35), а до 96-ї та 120-ї години мала вже лише слабку величину ($p = 0,001$ і $0,005$ відповідно; ефект $< 0,33$).

Таким чином, упродовж перших 24–36 годин після операції левосимендан асоціювався з вищою потребою в симпатоміметичній та вазопресорній підтримці, що, ймовірно, відображало поєднання його вазодилатувального ефекту та дещо тяжчого гемодинамічного стану в цій когорті. Надалі, починаючи з другої доби, обидві групи демонстрували

поступове вирівнювання доз, і до п'ятої доби клінічно значущих розбіжностей у показниках ШІВ і ШІВ -AUC уже не спостерігалось (Таблиця 4.7).

Таблиця 4.7.

Порівняння груп А і Б за ШІВ та ШІВ-AUC.

Етап	Значущі відмінності?	Сила ефекту за <i>rrb</i>	Інтерпретація
Початок (0 год)	ні ($p = 0,19$)	0,14	групи стартують із подібним вихідним ШІВ.
Ранній післяопераційний період 1 – 24 год (ШІВ 1 год → 24 год, сегменти 0–3 год → 24–36 год, кумулятивні AUC 0–36 год)	так ($p < 0,001$)	0,46 – 0,56 (середньо-великий)	У кожному часовому пункті та в проміжках до 36 год група А послідовно демонструє вищі значення; шанс, що пацієнт із групи А перевищує пацієнта з Б, ≈ 70 –78 %.
Пізнніше вікно ≥ 36 год (ШІВ ≥ 36 год, сегменти/інтервали після 36 год)	ні ($p > 0,05$)		Розбіжність зникає; розподіли перекриваються.
Кумулятивні AUC 48–120 год	досі різняться, але ефект спадає ($p \leq 0,005$)	0,45 → 0,29 (помірний → невеликий)	Рання перевага групи А «накопичується» у загальній дозі препаратів, але тенденція слабшає з часом.

Нарешті, ще одним важливим аспектом, який потрібно було проаналізувати, це кількість препаратів у кожному проміжку часу за допомогою GLMM моделі (Рисунок 4.7).

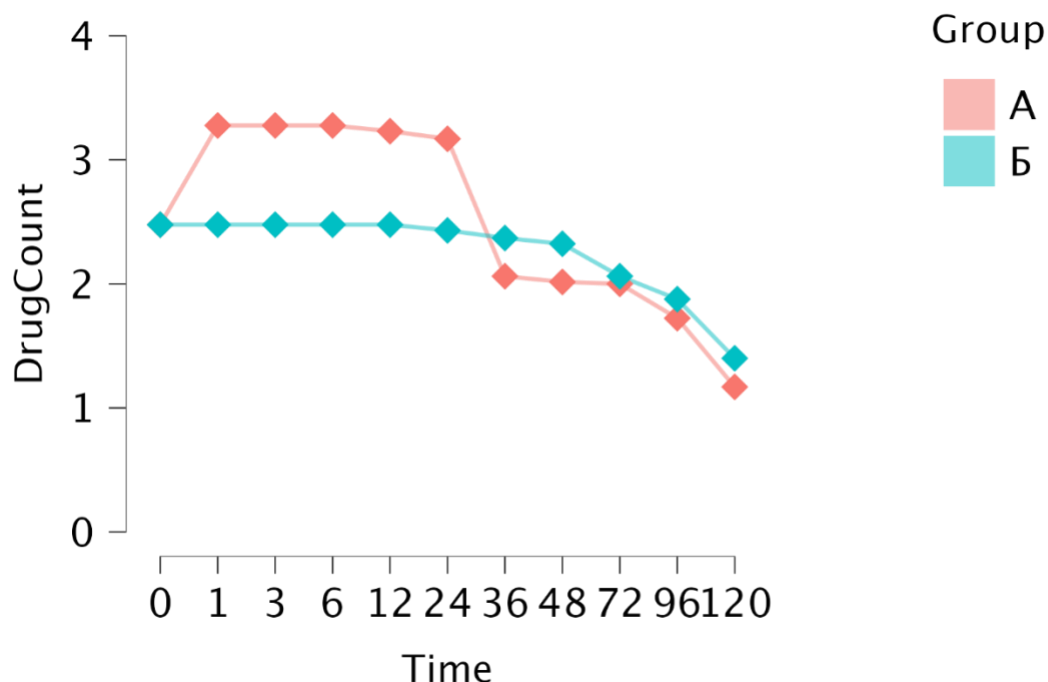


Рисунок 4.7. Кількість інотропних та вазопресорних препаратів в різні часові точки. DrugCount – кількість препаратів, Time – час.

Узагальнена лінійна змішана модель типу Пуассона показала, що ключовим чинником, який визначав кількість одночасно призначених симпатоміметичних препаратів протягом перших п'яти діб після трансплантації, був саме плин часу. Імовірність того, що пацієнт одержуватиме одразу кілька засобів, суттєво змінювалася у кожній наступній часовій точці ($\chi^2 = 163,2$; $p < 0,001$): на старті вона була найвищою, злегка зростала до кінця першої доби, а з другої доби почала спадати й до 120-ї години зійшла майже до одного препарату на пацієнта.

Сумарно міжгрупова різниця виявилася лише тенденційною ($\chi^2 = 3,60$; $p = 0,058$): протягом усього періоду пацієнти, які отримували левосимендан, уживали у середньому на 3–4 % більше симпатоміметиків, але ця перевага не досягла строгого статистичного порога. Водночас взаємодія «група $\times$ час» була достовірною ($\chi^2 = 29,3$; $p = 0,001$), що свідчило про різні траєкторії відлучення від багатокomпонентної підтримки. Згідно з графіком

маргінальних середніх, у левосимендановій когорті (група А) у перші 12–24 години справді фіксували трохи більшу кількість препаратів, однак після 48-ї години саме у мілриноновій групі (група Б) залишалася незначно вища частка пацієнтів, яким ще знадобилися два чи більше засобів; до 120-ї години криві практично зійшлися.

У практичному сенсі це означає, що початково левосимендан вимагав певної компенсації за рахунок додаткових симпатоміметиків, ймовірно через помірний вазодилатувальний ефект; проте вже з другої доби різниця зникала, а подальша динаміка залежала переважно від індивідуального перебігу гемодинамічної стабілізації, а не від вибору інотропної стратегії.

Аналіз кількості препаратів окремо по часовим точкам проводився за допомогою Mann-Whitney U-test. Порівняння кількості одночасно призначених симпатоміметичних/вазопресорних препаратів між групами показало чітку ранню різницю, яка поступово згасала протягом перших п'яти діб після трансплантації.

На момент надходження до ВІТ (0 год) групи не відрізнялися ($U = 2044,5$; $p = 0,710$). Уже за 1 годину пацієнти на левосимендані отримували статистично значно більше препаратів, ніж хворі, які одержували мілринон ($U = 3442,5$; $p < 0,001$). Ця перевага зберігалася й у наступні часові точки 3, 6, 12 та 24 годин (усі $p < 0,001$), а також на 36-й і 48-й годинах ($U = 1580,5$ та $1557,0$ відповідно; $p < 0,001$).

Після 48 годин різниця почала нівелюватися. О 72 годині тест не міг бути обчислений через нульову дисперсію в групі левосимендану (всі пацієнти отримували рівно два препарати). До 96-ї та 120-ї годин показники кількості препаратів між групами більше не відрізнялися ($p = 0,311$ та $0,174$ відповідно).

Отже, протягом перших двох діб після операції левосимендан асоціювався з потребою у більшій кількості симпатоміметиків, що ймовірно

відображає його вазодилатувальний ефект або початково складніший гемодинамічний стан цих пацієнтів. Починаючи з третьої доби, обидві схеми терапії демонстрували схожий профіль відлучення від багатокomпонентної фармакологічної підтримки, і до 96–120 год міжгрупові відмінності втрачали клінічне значення.

4.4. Аналіз показників центральної гемодинаміки у обстежених пацієнтів.

Особливо цікавими виявились результати статистичної обробки показників центральної гемодинаміки серед обстежених пацієнтів. Було проаналізовано кожен показник за допомогою тестів Welch t-test та LMM-аналізу, а саме серцевий викид (СВ), середній артеріальний тиск (серАТ), центральний венозний тиск (ЦВТ), тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), середній тиск у легеневій артерії (серТЛА), систолічний тиск у легеневій артерії (сисТЛА), транспульмонарний градієнт (ТПГ), системний судинний опір (ССО), легеневий судинний опір (ЛСС)) станом на 1, 6, 12, 24, 48 та 72 год.

Упродовж перших 72 годин після трансплантації серця серцевий викид залишався стабільно вищим у хворих, які отримували левосимендан, порівняно з пацієнтами на мілриноні. У кожній контрольній точці — від 1-ї до 72-ї години — середні значення серцевого викиду у групі А перевищували показники групи В приблизно на 0,45–0,55 л/хв (наприклад, $5,27 \pm 0,68$ л/хв проти $4,77 \pm 0,63$ л/хв на 1-й годині; $p < 0,001$ за тестом Велча). Цей розрив залишався статистично значущим у всі наступні моменти (6, 12, 24, 48 і 72 год; всі $p < 0,001$), що підтверджує кращу початкову насосну функцію у левосимендановій когорті.

Моделювання лінійною змішаною моделлю дало узгоджену картину: головний ефект групи був сильним ($F = 158,0$; $p < 0,001$), тоді як фактор часу також виявився значущим ($F = 22,7$; $p < 0,001$) і відобразив поступове підвищення викиду в обох групах протягом перших трьох діб. Взаємодія «група $\times$ час» не досягла статистичної значущості ($p = 0,758$), тобто траєкторії зростання були паралельними, і різниця між когортами залишалася сталою.

Супровідний графік (Рисунок 4.8) підкреслює ці результати: червона крива (левосимендан) розміщена вище за блакитну (мілринон) на всіх часових точках, але схили ліній майже ідентичні, що свідчить про однаковий темп відновлення серцевого викиду в обох схемах. Отже, левосимендан забезпечував вище вихідне та стабільно переважаюче значення серцевого викиду у ранньому післяопераційному періоді, однак темп покращення гемодинаміки не відрізнявся від мілринону; відтак спостерігаємо сталі, але не прогресуючі міжгрупові відмінності.

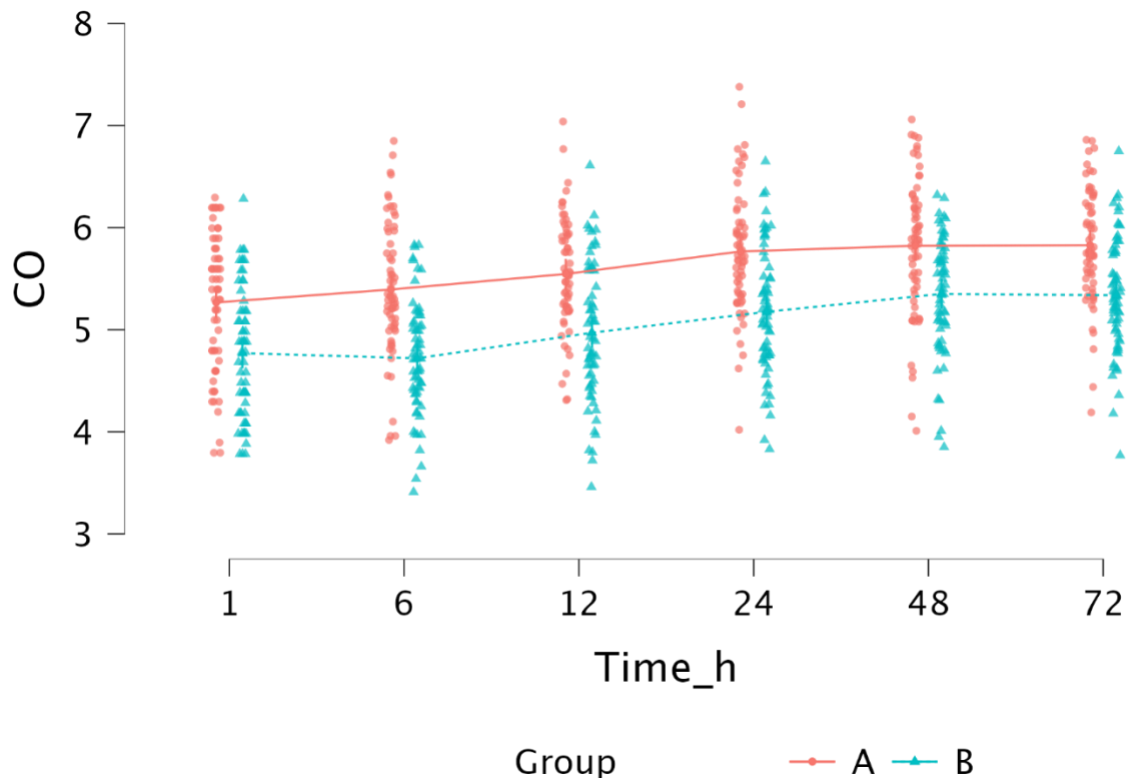


Рисунок 4.8. Міжгрупове порівняння показників серцевого викиду, л/хв.

Упродовж перших трьох діб після трансплантації середній артеріальний тиск у пацієнтів обох груп поступово зростав: від приблизно 68 мм рт. ст. одразу після надходження до відділення інтенсивної терапії до близько 75 мм рт. ст. на 72-й годині спостереження. Аналіз за критерієм Велча показав, що на 1-й, 6-й, 12-й та 24-й годинах тиск у групі, яка отримувала мілринон, був на 2–3 мм рт. ст. вищим; відповідні значення p -рівня коливалися від 0,023 до 0,004. На 48-й годині ця різниця втратила статистичну значущість ($p = 0,204$), однак на 72-й годині знову стала достовірною, хоча й залишилася мінімальною ($p = 0,011$).

Лінійна змішана модель підтвердила, що ключовим детермінантом зростання тиску був час ($F = 73,9$; $p < 0,001$). Головний ефект групи також виявився значущим: незалежно від моменту спостереження мілринон асоціювався з у середньому на 1 мм рт. ст. вищим тиском ($F = 28,6$; $p < 0,001$). Водночас взаємодія «група $\times$ час» виявилася несуттєвою ($p = 0,919$), що свідчить про паралельні траєкторії підйому тиску: левосимендан «наздоганяв» мілринон із тією самою швидкістю, зберігаючи сталу, але невелику різницю між кривими.

Візуально (Рисунок 4.9) це відображається на графіку: точки пацієнтів, які отримували левосимендан, розташовані трохи нижче за спостереження групи мілринону в усі часові моменти, проте обидві трендові лінії піднімаються практично синхронно, не перехрещуючись. Клінічно такі результати означають, що левосимендан супроводжувався незначно нижчим середнім артеріальним тиском у першу добу, ймовірно через вазодилатувальний ефект препарату, проте після 24 годин ця різниця втрачала практичне значення, а загальний темп стабілізації гемодинаміки залишався однаковим у двох інотропних стратегіях.

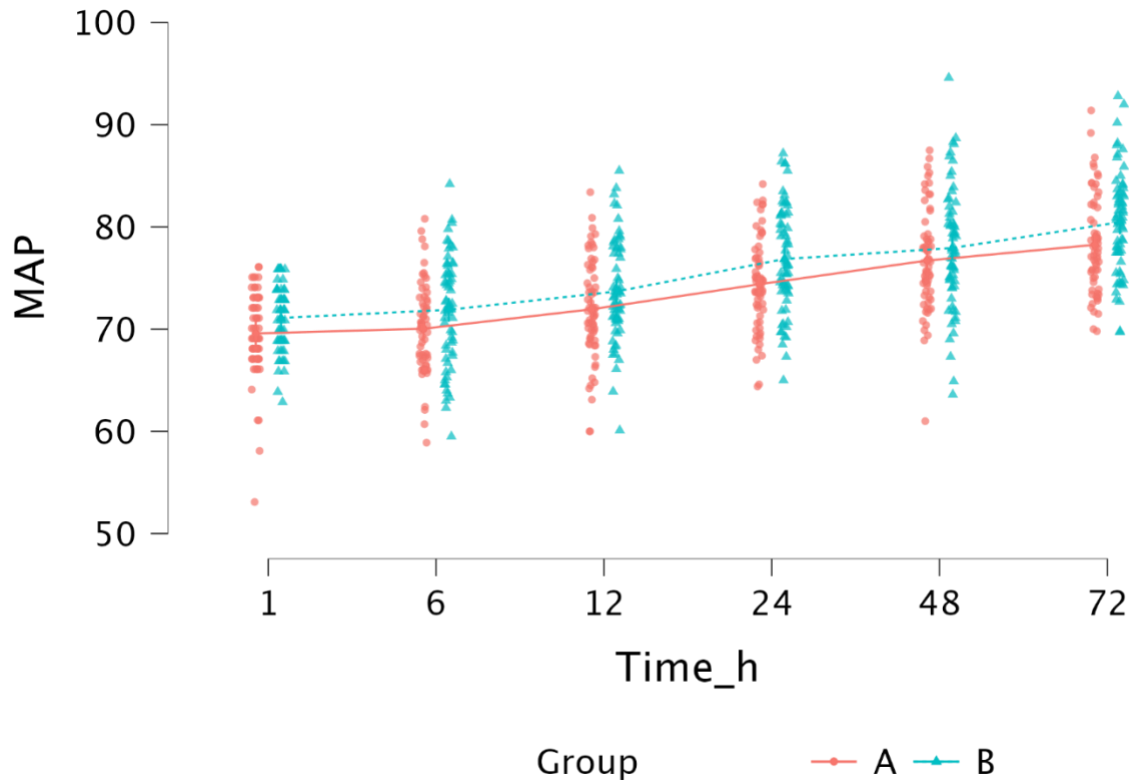


Рисунок 4.9. Міжгрупове порівняння показників середнього артеріального тиску, мм рт. ст.

Упродовж перших 72 годин після трансплантації центральний венозний тиск (ЦВТ) лишався стабільно вищим у пацієнтів, яким як додатковий інотроп призначали мілринон, порівняно з реципієнтами, що отримували левосимендан. Уже на першій годині спостереження середня різниця становила приблизно 1,7 мм рт. ст. ($12,2 \pm 4,3$ проти $13,9 \pm 4,1$ мм рт. ст.; $p = 0,021$ за критерієм Велча), а на 6-й, 12-й, 24-й, 48-й і 72-й годинах ця перевага лише посилювалася (усі $p < 0,001$). Таким чином, на кожній контрольній точці від 1-ї до 72-ї години левосименданова когорта демонструвала нижчі показники переднавантаження, що відповідало різниці приблизно 1–2 мм рт. ст. на користь групи мілринону.

Лінійна змішана модель підтвердила виразний головний ефект групи ($F = 126,8$; $p < 0,001$): незалежно від часу левосимендан асоціювався в середньому

з на 1,0 мм рт. ст. нижчим ЦВТ. Водночас час залишався значущою детермінантою ($F = 27,1$; $p < 0,001$), відбиваючи типовий клінічний тренд: після початкового невеликого підйому на 6-й годині ЦВТ у двох групах поступово знижувався до кінця третьої доби. Взаємодія «група $\times$ час» не досягла статистичної значущості ($p = 0,338$), тобто траєкторії зниження в обох когортах були паралельними, а міжгрупова різниця залишалася сталою у весь період спостереження.

Графічно ця картина відображається двома неперехрещуваними кривими: блакитна (мілринон) проходить вище за червону (левосимендан) у всі часові моменти, тоді як обидві лінії мають схожий похилий тренд донизу (Рисунок 4.10). З практичної точки зору результати свідчать, що для досягнення порівнянного перфузійного тиску пацієнтам на левосимендані не потрібно було штучно підвищувати заповнення об'ємом, на відміну від мілринонової групи, де дещо вищий ЦВТ, імовірно, відображав більшу залежність від переднавантаження. Водночас темп нормалізації обох груп залишався однаковим, тож невелика сталість різниці в ЦВТ навряд чи має клінічно значущі наслідки для подальшого відновлення гемодинаміки.

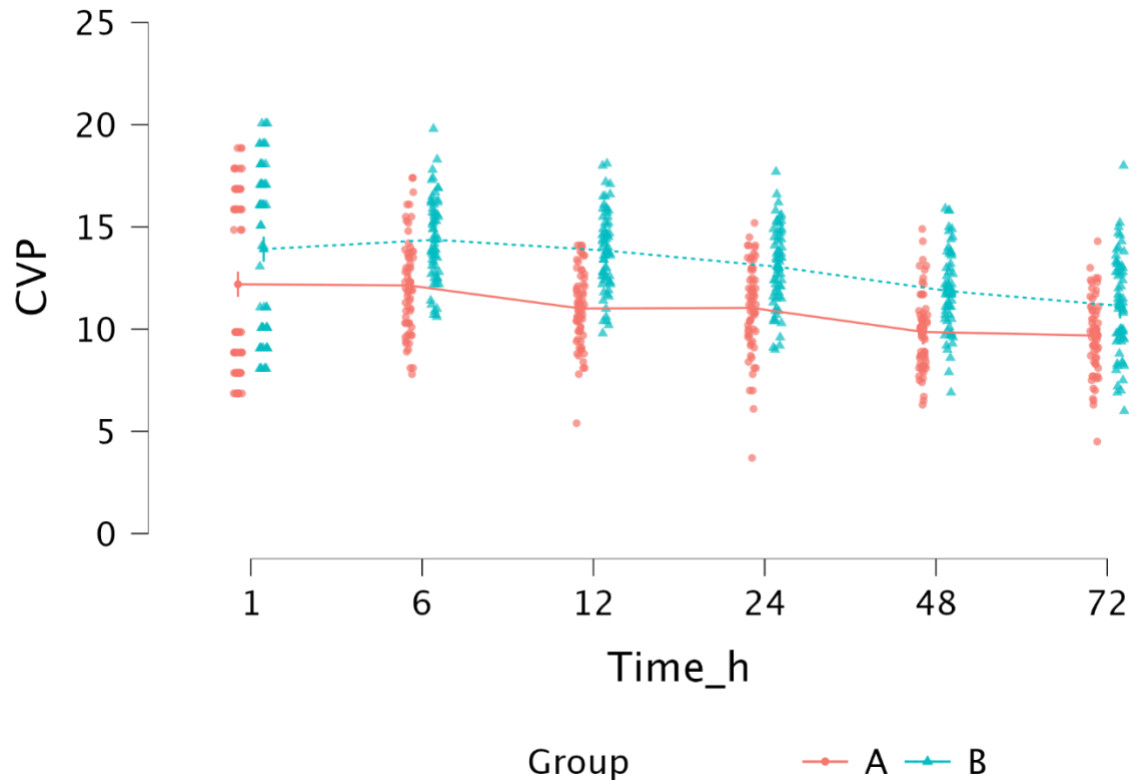


Рисунок 4.10. Міжгрупове порівняння показників центрального венозного тиску, мм рт. ст.

Упродовж перших трьох діб після трансплантації середній тиск у легеневій артерії (серТЛА) залишався стабільно нижчим у реципієнтів, які одержували левосимендан, порівняно з пацієнтами, що отримували мілринон. Уже на першій годині різниця становила $\approx 1,6$ мм рт. ст. і була статистично значущою ($p = 0,008$). Подібна перевага групи А зберігалася на 6-й, 12-й, 24-й, 48-й та 72-й годинах (усі $p \leq 0,017$).

Лінійна змішана модель підтвердила ці результати: головний ефект «Група» був виразним ($F = 69,6$; $p < 0,001$), причому оцінка $-0,97$ мм рт. ст. свідчила, що левосимендан асоціювався з нижчим серТЛА на ≈ 1 мм рт. ст. незалежно від часу. Час також суттєво впливав на показник ($F = 28,9$; $p < 0,001$) — після невеликого підйому у перші 12 годин тиск поступово знижувався до

72-ї години. Взаємодія «Група × Час» не досягла статистичної значущості ($p = 0,163$), що вказує на паралельні траєкторії у двох когортах.

На графіку (Рисунок 4.11) це відображається двома неперехрещуваними лініями: блакитна крива (мілринон) послідовно проходить на 1–2 мм рт. ст. вище за червону (левосимендан), а обидві плавно спускаються після 24 годин. У клінічному контексті це означає, що левосимендан потенційно знижував навантаження на праві відділи серця, водночас темп нормалізації легеневого тиску був однаковим у обох схемах інотропної підтримки; отже, невелика, але сталість різниці навряд чи має самостійне прогностичне значення при ранньому післяопераційному веденні.

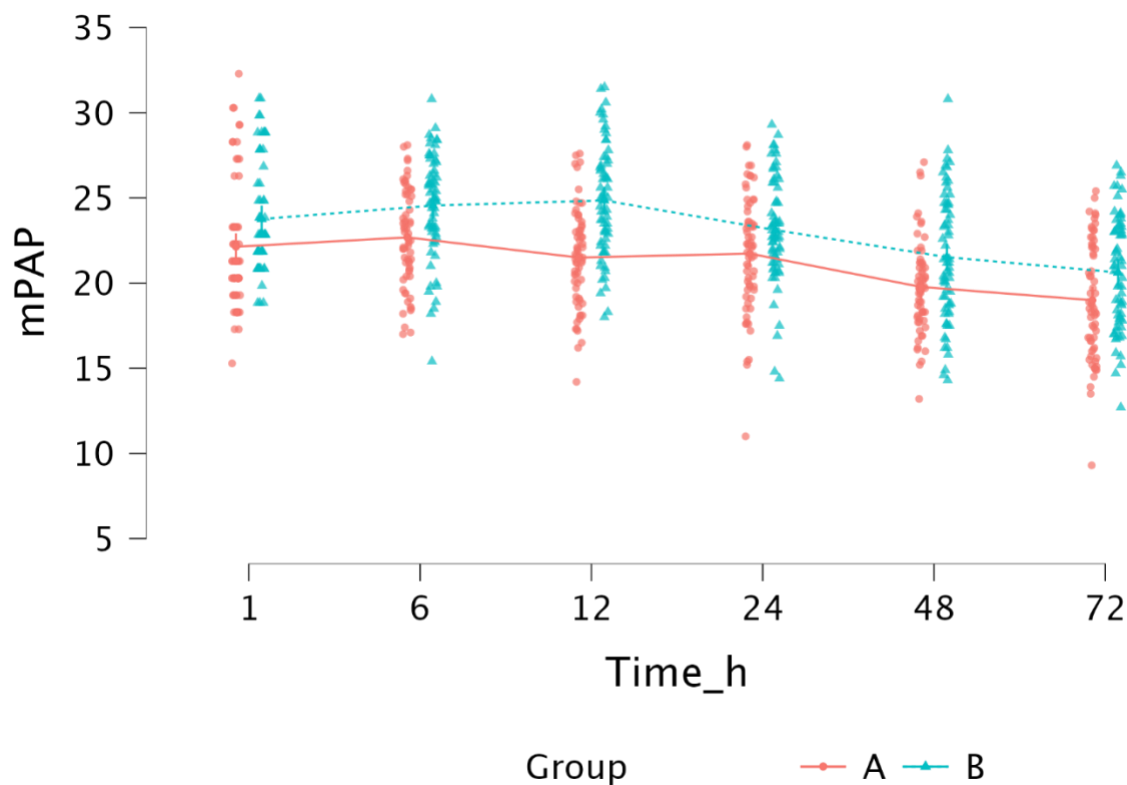


Рисунок 4.11. Міжгрупове порівняння показників середнього тиску в легеневій артерії, мм рт. ст.

Після трансплантації систолічний тиск у легеневій артерії (сисТЛА) залишався послідовно нижчим у реципієнтів, що отримували левосимендан,

порівняно з хворими на мілриноні. Уже на першій годині різниця становила ≈ 2 мм рт. ст. і була статистично значущою (тест Велча, $p = 0,002$). Така перевага зберігалася на 6-й, 12-й, 24-й, 48-й та 72-й годинах (усі $p \leq 0,001$).

Лінійна змішана модель підтвердила сталу міжгрупову різницю: головний ефект «Група» був високодостовірним ($F(1, 128) = 102,44$; $p < 0,001$), що відповідає середньому зниженню сисТЛА у левосимендановій когорті на $\approx 1,5$ мм рт. ст. Час також суттєво впливав на показник ($F(5, 640) = 59,88$; $p < 0,001$): після невеликого підйому в перші 12 годин обидві криві поступово спадали до 72-ї години. Взаємодія «Група $\times$ Час» не досягла значущості ($p = 0,234$), що свідчить про паралельні траєкторії: різниця між схемами залишалася сталою упродовж усього періоду спостереження.

На графіку це відображається двома неперехресними лініями: блакитна (мілринон) стабільно лежить на 1–2 мм рт. ст. вище за червону (левосимендан), тоді як обидві плавно знижуються після 24-ї години (Рисунок 4.12). Отже, левосимендан асоціювався з помірним, але сталим зниженням систолічного легеневого тиску на початковому етапі, ймовірно завдяки власному вазодилатувальному ефекту. Проте темп нормалізації гемодинаміки в обох групах був однаковим, а клінічна значущість зазначеної різниці, з огляду на її невелику абсолютну величину, виглядає обмеженою для подальшого перебігу післяопераційного періоду.

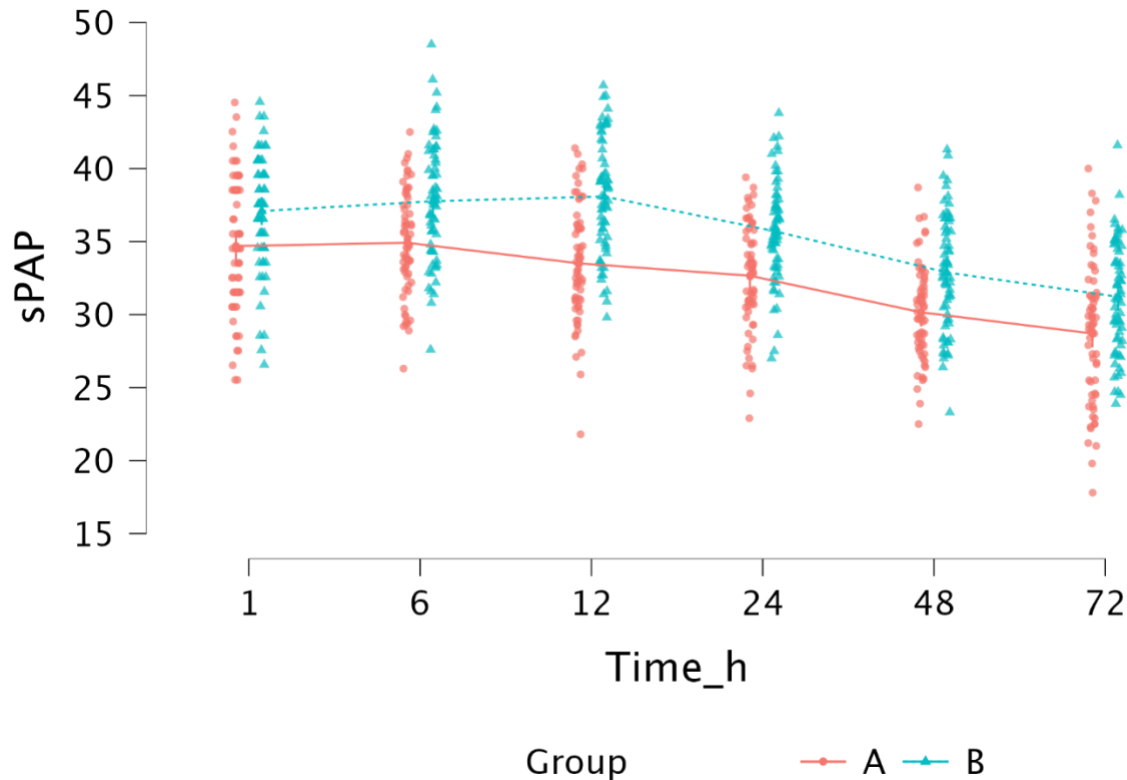


Рисунок 4.12. Міжгрупове порівняння показників систолічного тиску в легеневій артерії, мм рт. ст.

Після трансплантації транспульмонарний градієнт (ТПГ) залишався загалом схожим у двох схемах інотропної підтримки, а всі виявлені відмінності були короткочасними та невеликої величини. Однофакторні порівняння за критерієм Велча не виявили різниці ані на 1-й, 6-й, 24-й, 48-й, ані на 72-й годинах (усі $p > 0,35$), тоді як на 12-й годині градієнт був у середньому на $\approx 0,9$ мм рт. ст. нижчим у групі левосимендану ($p = 0,006$).

Лінійна змішана модель підтвердила відсутність стійкого міжгрупового ефекту ($F = 1,10$; $p = 0,295$) і водночас засвідчила невеликий головний ефект часу ($F = 2,51$; $p = 0,029$), що відображав синусоїдальний перебіг показника з незначним спадом до третьої доби. Взаємодія «група $\times$ час» не була статистично значущою ($F = 1,67$; $p = 0,139$), але окремий параметр для 12-ї години залишався достовірним ($t = -2,45$; $p = 0,015$), що збігається з

результатом тесту Велча. На графіку це відображається коротким розходженням ліній саме на 12-й годині, після чого криві знову практично накладаються (Рисунок 4.13).

Отже, левосимендан був асоційований із тимчасовим зниженням ТПГ приблизно на 1 мм рт. ст. у середині першої доби, імовірно завдяки ранньому вазодилатувальному ефекту препарату. Проте ця різниця швидко зникла, а подальша динаміка транспульмонарного градієнта визначалася насамперед фізіологічним перебігом післяопераційної адаптації, а не вибором інотропної стратегії.

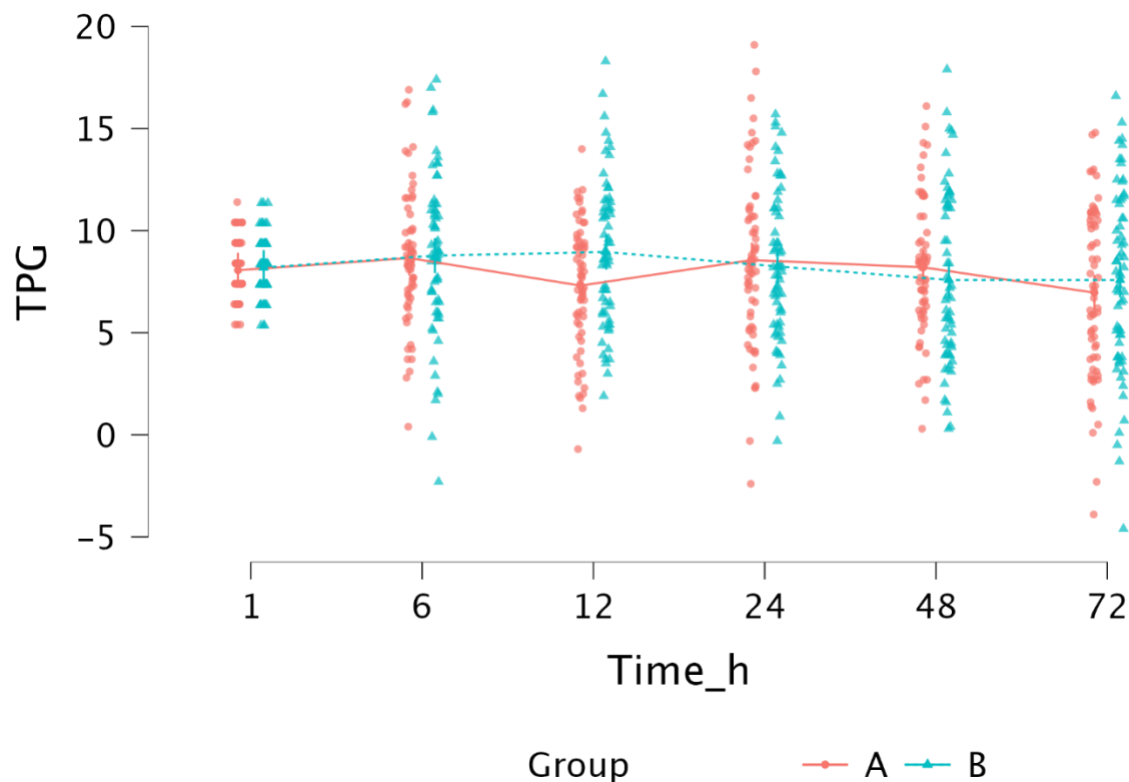


Рисунок 4.13. Міжгрупове порівняння показників транспульмонарного градієнту, мм рт. ст.

Левосимендан супроводжувався стабільно нижчим тиском заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) порівняно з мілриноном. Уже на першій годині середня різниця між групами становила близько 1,5 мм рт. ст. і

була статистично значущою; далі вона зберігалася на 6-й, 12-й, 24-й, 48-й та 72-й годинах, що підтвердив тест Велча (значення p коливалися від $<0,001$ до $0,027$). Отже, протягом усього періоду контролю левосименданова когорта демонструвала нижчі післянавантажувальні та переднавантажувальні показники лівого передсердя.

Лінійна змішана модель узгодила ці спостереження: фактор «Група» виявився високодостовірним ($F \approx 92$; $p < 0,001$) і відповідав середньому зниженню тиску заклинювання на $\approx 0,8\text{--}1,0$ мм рт. ст. у пацієнтів, що одержували левосимендан, незалежно від часу. Часовий ефект також був значущим ($F \approx 28$; $p < 0,001$) і відображав поступове зниження ТЗЛА упродовж трьох діб, причому найбільш помітний спад спостерігався після 48-ї години. Взаємодія «Група $\times$ час» не досягла статистичної значущості, тобто траєкторії зниження в обох групах були практично паралельними, а різниця між ними залишалася сталою.

Графік підтверджує ці висновки: точки та трендова лінія левосименданової групи постійно розташовані нижче за мілринонову, але обидві криві спускаються з порівнянно схожим ухилом (Рисунок 4.13). Клінічно це означає, що левосимендан дозволяв утримувати нижчий тиск наповнення лівих відділів серця без уповільнення темпу гемодинамічного поліпшення.

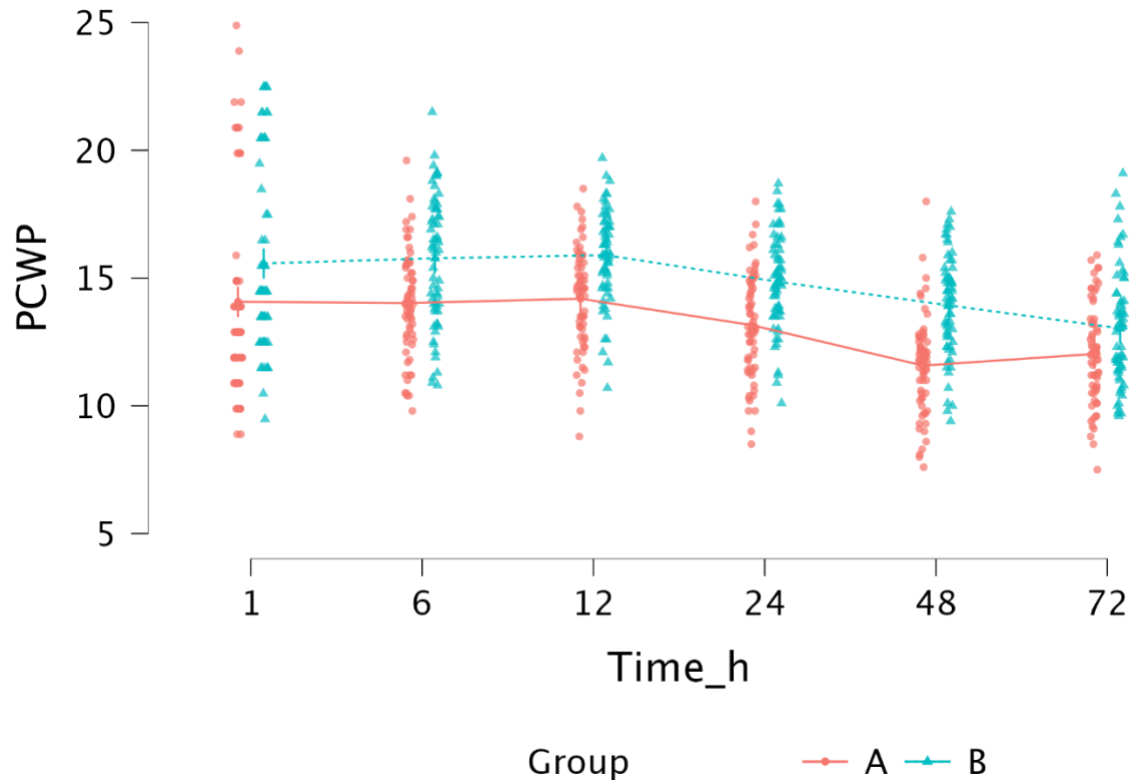


Рисунок 4.13. Міжгрупове порівняння показників тиску заклинювання легеневої артерії, мм рт. ст.

Протягом перших 72 год після трансплантації левосимендан був пов'язаний із помірно нижчим легеневим судинним опором (ЛСО), причому ця різниця проявлялася переважно у ранні часові точки. Уже на 1-й годині середній ЛСО у групі левосимендану був достовірно нижчим, ніж у групі мілринону ($p = 0,001$), а на 12-й годині різниця знову досягла статистичної значущості ($p < 0,001$). У подальші моменти—6, 24, 48 та 72 год—перевага зазнавала згасання і вже не перевищувала рівень статистичної значущості ($p > 0,05$).

Лінійна змішана модель підтвердила сталість цього міжгрупового ефекту: незалежно від часу левосимендан асоціювався з у середньому на ≈ 9 дин•с/см⁵ ($\approx 0,8$ – 1 мм рт. ст.) нижчим ЛСО ($F = 19,1$; $p < 0,001$). Час також впливав на показник ($F = 6,43$; $p < 0,001$), відображаючи невисловлений

«пологий» спад після 24-ї години. При цьому взаємодія «група × час» залишилася на межі статистичної значущості ($p = 0,088$), що свідчило про паралельні траєкторії збереження різниці й лише короткочасне її посилення на 12-й годині.

Супровідний графік ілюструє ці результати: червона крива (левосимендан) лежить нижче за блакитну (мілринон) упродовж усього спостереження, із найвиразнішим розходженням саме на 12-й годині, після чого криві повільно зближуються. Клінічно це вказує на те, що левосимендан забезпечує помірний, але відчутний початковий вазодилатувальний ефект у легеневому руслі; разом з тим обидві стратегії демонструють схожий темп подальшої нормалізації ЛСО (Рисунок 4.13).

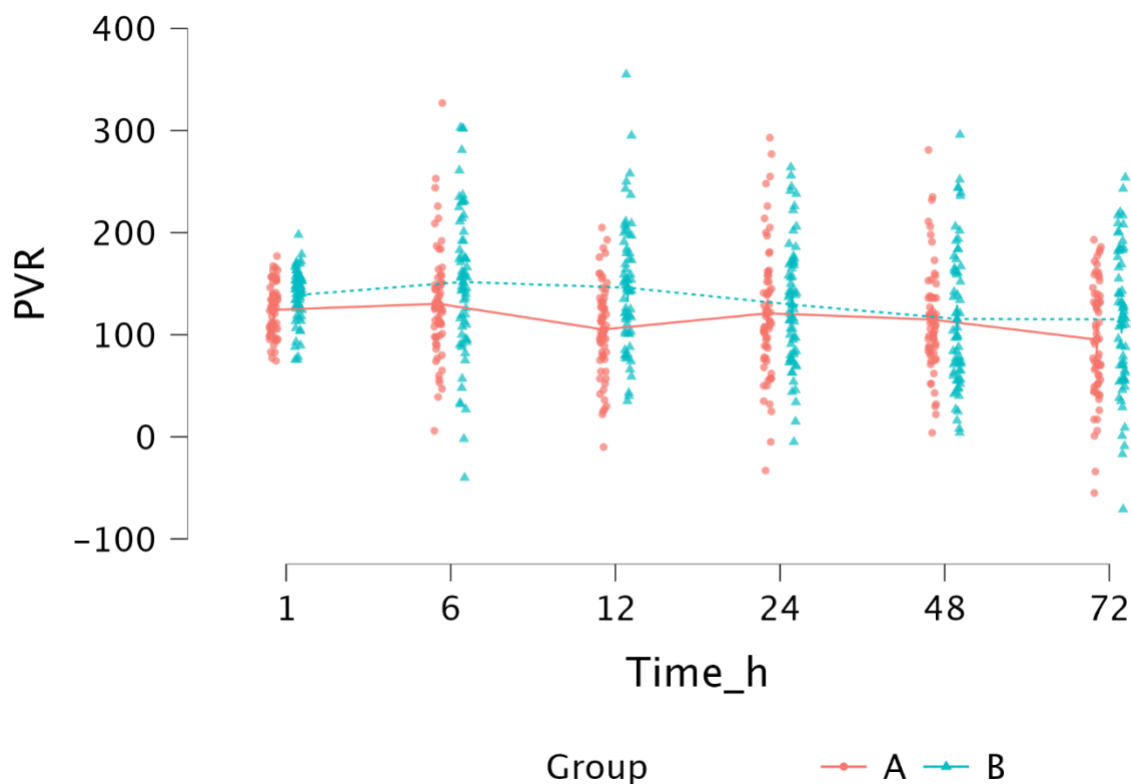


Рисунок 4.14. Міжгрупове порівняння показників легеневого судинного опору, $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$.

Системний судинний опір (ССО) був послідовно нижчим у пацієнтів, які отримували левосимендан. Уже на першій годині різниця становила близько $90 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ ($\approx 5\%$) і була високодостовірною ($p < 0,001$). Значуща перевага зберігалася на 6-й, 12-й, 24-й, 48-й та 72-й годинах ($p \leq 0,008$), причому абсолютний розрив коливався в межах $40\text{--}60 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$.

Лінійна змішана модель підтвердила сталий міжгруповий ефект: незалежно від моменту спостереження левосимендан асоціювався із середнім зниженням ССО на $49 \text{ дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$ ($F = 105,1$; $p < 0,001$). Час також впливав на показник ($F = 6,08$; $p < 0,001$), відображаючи невелике зростання судинного тону у другій-третьій добі, однак взаємодія «група $\times$ час» залишалася несуттєвою ($p = 0,696$), що свідчить про паралельні траєкторії збереження різниці між когортами. На графіку це відображається двома лініями без перехрещень: крива мілринону (блакитна) стабільно проходить вище за криву левосимендану (червона), а обидві демонструють схожий помірний підйом після 48-ї години (Рисунок 4.14).

Клінічно результат означає, що левосимендан, ймовірно завдяки своєму вазодилатувальному ефекту, забезпечував трохи нижчий системний судинний опір без уповільнення темпу подальшої нормалізації гемодинаміки; абсолютна різниця зберігалася сталою і не супроводжувалася розходженням динаміки впродовж періоду спостереження.

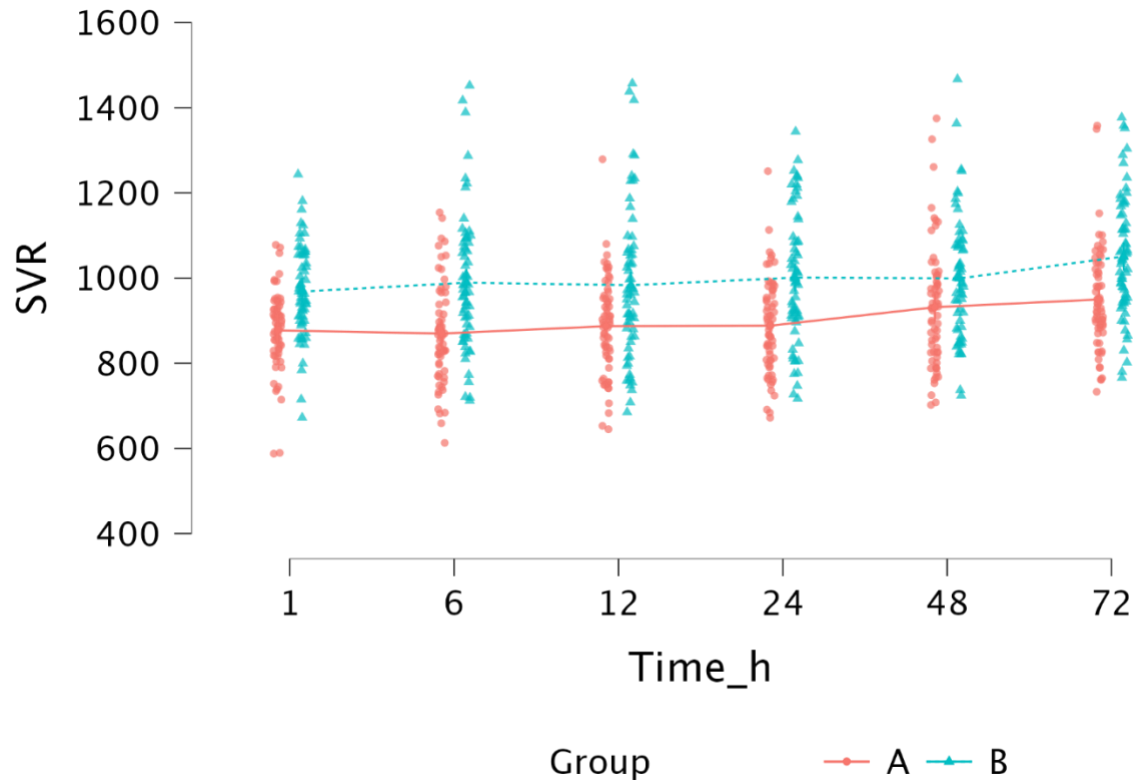


Рисунок 4.14. Міжгрупове порівняння показників системного судинного опору, $\text{дин}\cdot\text{с}/\text{см}^5$.

В підсумку можна сказати, що левосимендан (група А) забезпечує більш «високодебітну / низькоопірну» гемодинаміку протягом перших 72 год після трансплантації, тоді як мілринон (група Б) підтримує вищі системні й легеневі опори та більші наповнювальні тиски. Часові тренди двох груп ідуть практично паралельно, тому різниця між ними залишається сталою: серцевий викид у А на $\sim 0.3 - 0.4$ л/хв вищий, а ССО, ЛСО, ЦВТ, ТЗЛА, серТЛА нижчі з першої до 72-ї години (Таблиця 4.8).

Таблиця 4.8.

Статистичний аналіз показників центральної гемодинаміки за LMM моделлю

Показник	Груповий ефект	Ефект часу	Група × Час*	Клінічне тлумачення
СВ	$F = 158, p < 0.001$ — А > В всюди	$p < 0.001$	н/з	Левосимендан забезпечує ~10 % вищий хвилинний об'єм
ЦВТ	$F = 127, p < 0.001$ — А нижче	$p < 0.001$	н/з	Менше застою системних вен в групі А
серАТ	$F = 28.6, p < 0.001$ — А на ~1 мм рт. ст. нижче	$p < 0.001$	н/з	Немає клінічно значущої гіпотензії в групі А
серТЛА	$F = 69.6$ і $102.4, p < 0.001$ — А нижче	$p < 0.001$	значущ є лиш для окреми х точок	Знижене постнавантаження на ПШ в групі А
ТЗЛА	$F = 92.1, p < 0.001$ — А нижче	$p < 0.001$	н/з	Краще лівошлуночкове наповнення в групі А
ССО	$F = 105, p < 0.001$ — А нижче (-49 дин•с/см ⁵)	$p < 0.001$	н/з	Підтверджує іноділятаторний ефект левосимендану
ЛСО	$F = 19.1, p < 0.001$ — А нижче	$p < 0.001$	$p = 0.088$	Менше ПШ післянавантаження в групі А

Після зведення гемодинамічних показників і даних про симпатоміметичну підтримку в єдину базу виявилось, що у групі А кумулятивний індекс вазопресорно-інотропного навантаження за перші 24 години суттєво вищий, ніж у групі В (ШВ-AUC_{0–24} $\approx 551 \pm 186$ проти 418 ± 154 ; * $p^* < 0,01$). Попри це, саме група А демонструє більший сумарний серцевий викид (СВ-AUC_{0–24} ≈ 127 л·год⁻¹) та нижчий системний судинний опір (ССО-AUC_{0–24} $\approx 20\,300$ дин·с/см⁵). Кореляційний аналіз показав лише слабкий зворотний зв'язок між ШВ і ССО ($r \approx -0,20$) та майже відсутній зв'язок із СВ ($r \approx -0,07$). Інакше кажучи, зростання вазопресорно-інотропного

навантаження частково компенсує вазодилатацію, але не є основним чинником збільшення серцевого викиду. У підсумку левосимендан підвищує ШВВ приблизно на 30 %, водночас забезпечуючи ~12 % приріст СВ і ~11 % зниження ССО за першу добу. Лише близько однієї шостої приросту серцевого викиду можна пояснити додатковим інотропним навантаженням; решта – це безпосередній ефект препарату.

4.5. Міжгрупове порівняння по клінічних кінцевих точках.

Серед обстежених пацієнтів було проаналізовано такі клінічні кінцеві точки, як смертність, потреба в V-A ЕКМО на перший та п'ятий день, частота випадків успішного відлучення від ЕКМО, частота гострого пошкодження нирок за критеріями KDIGO 2012, потреба у замісній нирковій терапії, частота вентилятор-асоційованих пневмоній, частота ускладнень з боку ШКТ, частота важких неврологічних ускладнень (інсульт, важкі делірії), тривалість ШВЛ, тривалість перебування у ВІТ, тривалість госпіталізації.

Зважаючи на те, що частота таких несприятливих подій, на щастя, рідко перевищує 10-15%, розмір вибірки при рівні значимості 0,05 та потужності 80% має бути не менше 400 пацієнтів. Зважаючи на те, що такої кількості пацієнтів в наших умовах проаналізувати неможливо, ми провели схожим чином, як і в дослідженні LEVO-CTS (R. N. Mehta et al., 2017), застосовували в якості первинної кінцевої точки чотирикомпонентну композитну подію (потреба у V-A ЕКМО $\geq$ 5-ї доби, потреба в замісній нирковій терапії, вентилятор-асоційована пневмонія або тяжкі неврологічні ускладнення).

Смертність до виписки зафіксовано у 5 пацієнтів з групи А (7,7%) проти 7 пацієнтів з групи Б (10,7%), $p=0,545$ (χ^2).

Частоту застосування ЕКМО на перший день (9 (13,8%) проти 7 (10,7%), $p=0,593$ (χ^2)) не варто відносити до результатів лікування, адже цей параметр радше визначав вихідну важкість когорти. Але такі параметри, як потреба у ЕКМО на 5 день, та частота успішного відлучення, на нашу думку, цілком задовільно описують результати гемодинамічної підтримки. Потреба у ЕКМО на 5 день у групі А була 3(4,6%) проти 5(7,7%), $p=0,465$ (χ^2), кількість успішно відключених від ЕКМО пацієнтів склала 6(9,3%) проти 3(4,6%) пацієнтів, $p=0,3$ (χ^2). Не зважаючи на те, що в жодному з цих параметрів не було досягнуто статистичної значущості, динаміка спостерігається – серед пацієнтів, що отримували левосимендан частіше були випадки успішного відлучення від ЕКМО.

Гостре пошкодження нирок (AKI) за критеріями KDIGO 2012 (підйом рівня сироваткового креатиніну ≥ 27 мкмоль/л за 48 год або $\geq 1,5$ рази від базового або діурез $< 0,5$ мл/кг/год упродовж ≥ 6 год) (Khwaaja, 2012) спостерігалось у 10(15,4%) пацієнтів групи А проти 18(27,7%) пацієнтів групи Б, $p=0,088$ (χ^2). В той же час потреба у замісній нирковій терапії виникла лише у 3(4,6%) проти 9(13,8%), $p=0,069$ (χ^2). В цьому випадку, хоч формально значення імовірності і не дотягнули до значення $<0,05$, але бачимо потужну тенденцію, що, імовірно, пов'язана як із підвищенням СВ та вазодилатацією, так і з прямим впливом левосимендану на нирку (Baysal et al., 2014).

Частота такого ускладнення як вентилятор-асоційована пневмонія склала 8(12,3%) проти 14(21,5%), $p=0,16$ (χ^2), а тривалість ШВЛ до екстубації склала 6(5-12) проти 6(4-8) годин, $p=0,422$ (Mann-Whitney U-test). Зважаючи, що статистичної значущості не досягнуто, висновки щодо впливу левосимендану на цей аспект інтенсивної терапії зробити неможливо, окрім того, що в цьому плані така схема терапії не погіршує результатів. Частота порушень з боку ШКТ, склала 8 (12,3%) проти 6(9,2%), $p=0,571$ (χ^2). Частота

важких неврологічних ускладнень склала 8(12,3%) проти 9(13,8%), $p=0,795$ (χ^2) (Рисунок 4.14).

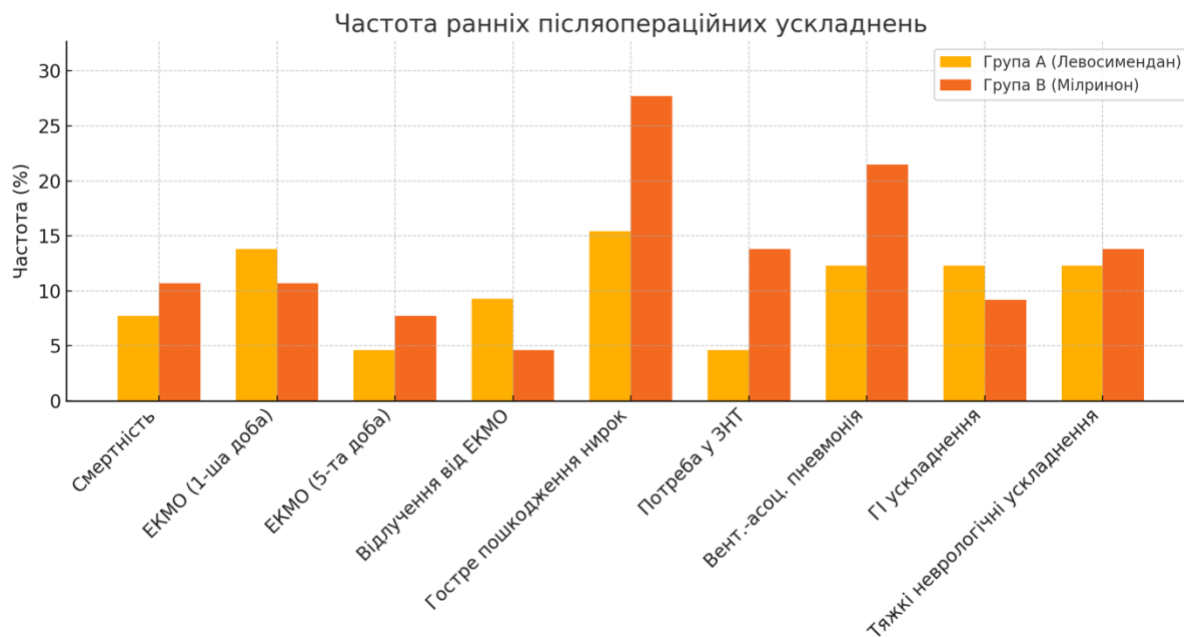


Рисунок 4.14. Частота ранніх післяопераційних ускладнень, %.

Тривалість перебування у ВІТ для групи А була 6(5-10), а для групи Б 6(5-9) діб, $p=0,39$ (Mann-Whitney U-test). Тривалість госпіталізації склала 26(22-30) проти 26(23-28) діб, $p=0,403$ (Mann-Whitney U-test) (Рисунок 4.15, 4.16).

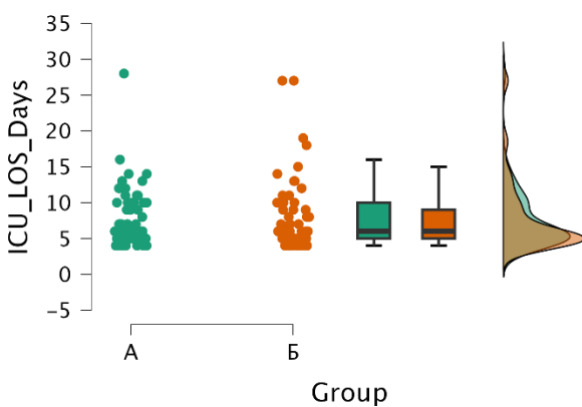


Рисунок 4.15. Тривалість перебування у ВІТ, діб.

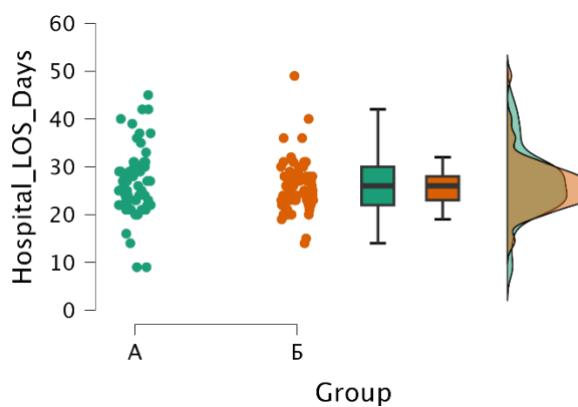


Рисунок 4.16. Тривалість госпіталізації, діб.

У групі А частота комбінованої чотирикомпонентної події (V-A ЕСМО ≥ 5 -ї доби / потреба в ЗНТ / вентилятор-асоційована пневмонія / тяжкі післяопераційні неврологічні порушення) була нижчою (20 % проти 35 %), проте статистична значущість перебувала на межі ($p = 0.050$, (χ^2)).

4.6. Висновки до Розділу 4.

1. Обидві когорти реципієнтів і донорів були добре збалансовані за демографічними та клінічними даними; жоден із базових показників не продемонстрував статистично значущої різниці, що мінімізує ризик вихідного конфаундингу.
2. Протягом перших 24 год левосимендан підвищував сумарний бал ШІВ на $\approx 30\%$ (ШІВ-AUC_{0–24} $\approx 551 \pm 186$ проти 418 ± 154 ; $p < 0,01$). Після 36 год різниця вирівнювалась, і до 96–120 год показники ШІВ та ШІВ-AUC між групами практично не відрізнялися.
3. Дози базових препаратів:
 - Добутамін: доза знижувалась у часі однаково в обох групах; ефект «Група» був відсутній.
 - Норадреналін: у левосимендановій групі потреба залишалася вищою після 72 год; у мілриноновій – спадала швидше (значуща взаємодія «Група $\times$ Час»).
 - Адреналін: єдиною детермінантою зниження дози був час; міжгрупових відмінностей не виявлено.
4. Кількість одночасних препаратів: у перші 24 год пацієнти на левосимендані отримували більше симпатоміметиків; із другої доби криві збігалися, а до 120 год різниця зникала.

5. Левосимендан забезпечував стабільно вищий СВ (+0,45–0,55 л/хв) упродовж усіх 72 год; темп зростання був паралельним у двох групах (відсутня взаємодія).
6. Середній АТ у групі мілринону перевищував показники левосимендану на 1–3 мм рт. ст. у перші 24 год, але після першої доби ця різниця не мала клінічного значення.
7. Переднавантажувальні показники, такі як ЦВТ і ТЗЛА залишалися на 1–2 мм рт. ст. нижчими в левосимендановій когорті протягом усього спостереження, що свідчить про менший венозний застій і нижчий тиск наповнення лівих відділів.
8. Що стосується легеневого русла, левосимендан асоціювався з постійно нижчими серТЛА, сисТЛА та ЛСО ($\approx 1\text{--}2$ мм рт. ст. або ≈ 9 дин•с/см⁵ різниці); транспульмонарний градієнт знижувався лише тимчасово (на 12 год), далі групи вирівнювалися.
9. Левосимендан зменшував ССО на ≈ 49 дин•с/см⁵ (-11 %) без уповільнення темпів нормалізації, підтверджуючи його інодилататорні властивості.
10. Підвищення ШІВ пояснювало лише близько 1/6 приросту СВ; решта покращення гемодинаміки належала прямому «чистому» ефекту левосимендану.
11. Клінічне узагальнення: у перші 24–36 год після ТС левосимендан формував «високодебітну / низькоопірну» гемодинаміку за рахунок помірного збільшення інотропного навантаження та вираженішої вазодилатації. Починаючи з другої доби, більшість відмінностей у дозах препаратів і параметрах кровообігу згладжувались, зберігаючи при цьому сталі переваги левосимендану щодо серцевого викиду та

судинного опору без клінічно значимого впливу на середній артеріальний тиск.

12. За частотою рідкісних ускладнень ($\approx 10-15\%$) дослідження не досягає розрахункової потужності; тому оцінка окремих подій потребує обережної інтерпретації, а основний аналіз зосереджено на чотирикомпонентній композитній кінцевій точці. Її частота була нижчою у групі левосимендану (20% проти 35%), різниця на межі статистичної значущості ($p = 0,050$), що свідчить про потенційний, але не доведений клінічний зиск.
13. Летальність не відрізнялась достовірно ($7,7\%$ проти $10,7\%$; $p = 0,545$), тобто левосимендан не погіршував результат і не демонстрував переваги за цією жорсткою точкою. На 5-ту добу необхідність у ЕКМО була нижчою у групі А ($4,6\%$ проти $7,7\%$), хоча без статистичної значущості. Успішне відлучення від ЕКМО траплялось удвічі частіше при левосимендані ($9,3\%$ проти $4,6\%$; $p = 0,30$), що вказує на сприятливу тенденцію гемодинамічної стабілізації.
14. Частота гострого пошкодження нирок (АКІ) була майже вдвічі нижчою у групі А ($15,4\%$ проти $27,7\%$; $p = 0,088$). Потреба в замісній нирковій терапії також рідше виникала на левосимендані ($4,6\%$ проти $13,8\%$; $p = 0,069$).
15. Левосимендан не погіршував жодної з досліджуваних кінцевих точок, демонстрував чіткі тенденції до кращих ниркових результатів і успішнішого відлучення від ЕКМО та, можливо, знижував об'єднану частоту тяжких ускладнень. Для остаточної оцінки ефекту потрібна більша вибірка й проспективний дизайн.

Результати даного розділу дисертації висвітлено у наступних публікаціях:

1. Kuzmych, I. M., & Zgrzeblovska, L. V. (2025). Levosimendan versus milrinone in the first days after heart transplantation in the intensive care unit. *Likars'ka Sprava*, (4), 32–43. <https://doi.org/10.31640/LS-2025-3-09>

РОЗДІЛ 5

КАТЕТЕРИЗАЦІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У РАННЬОМУ ПІСЛЯТРАНСПЛАНТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ: РУТИННА ПОТРЕБА ЧИ ВИБІРКОВА СТРАТЕГІЯ КОНТРОЛЮ ГЕМОДИНАМІКИ?

5.1. Вступ

Перші години й дні після ортотопічної трансплантації серця (ТС) залишаються критичними через ризик первинної дисфункції трансплантата, гострої правошлуночкової недостатності та коливань судинного опору легеневого кола. Саме тому міжнародні рекомендації, зокрема найновіший гайдлайн ISHLT-2024 щодо ведення кандидатів та реципієнтів серцевих алотрансплантатів, і далі відносять установку катетера в легеневій артерії (КЛА, Swan-Ganz) до бажаних методів моніторингу при високому гемодинамічному ризику, наголошуючи на можливості безперервно вимірювати тиск заклинювання, серцевий викид і змішану венозну сатурацію кисню, що недоступно менш інвазивним технологіям (Peled et al., 2024). У клінічній анестезіологічній практиці для ТС КЛА традиційно поєднують із черезстравохідною ехокардіографією, утворюючи «золотий стандарт» інтраопераційного та раннього післяопераційного спостереження (Edwards et al., 2021).

Попри це, роль КЛА залишається предметом дискусії. У кардіореанімаційному середовищі недавнє багатоцентрове дослідження JASS Heart Failure показало зниження смертності серед пацієнтів у шоковому стані, яких вели з використанням КЛА, порівняно з тими, кого моніторували лише центральними венозними й артеріальними лініями (Kadosh et al., 2023). Паралельно на великій кардіохірургічній когорті періопераційне застосування

КЛА асоціювалося із меншим ризиком однорічної смертності, хоча ці дані стосувалися змішаної популяції операцій і не враховували специфіку трансплантації (Ju et al., 2025). Разом із позитивними результатами накопичено й свідчення про ускладнення — від катетер-індукованої артеріальної кровотечі до інфекцій, що зумовлює поступовий перехід багатьох центрів на менш інвазивні методики (пульс-контурні системи, ехокардіографію з доплерівським аналізом тощо).

У контексті післятрансплантаційного догляду доказова база ще більш фрагментована: більшість досліджень мають ретроспективний дизайн, невеликі вибірки та суперечливі висновки щодо впливу КЛА на виживаність і частоту правошлуночкової недостатності. Така невизначеність відбивається й на українській практиці: з 2018 р. у нашому центрі катетер ставили рутинно, тоді як з 2022 р. частина бригад перейшла на комбінований контроль центрального венозного тиску і черезстравохідної ехокардіографії без рутинного Swan-Ganz. Це природне «дослідне поле» дозволяє порівняти дві стратегії контролю гемодинаміки — за допомогою КЛА та без нього, з орієнтуванням на центральний венозний тиск та результати черезстравохідної/трансторакальної ехокардіографії, та оцінити їхній вплив на ранні клінічні кінцеві точки, включно з тривалістю вазоактивної підтримки, частотою застосування VA-ЕСМО та госпітальною смертністю. Відповідний аналіз буде вперше проведений на найбільшій українській когорті реципієнтів серця, що надає підґрунтя для доказового переосмислення необхідності інвазивного легеневого катетера у післяопераційному протоколі ТС.

Поділ вибірки на дві порівнювані групи відбувався природним шляхом — залежно від індивідуальної тактики ведення, якої дотримувався черговий анестезіолог у день трансплантації. У період 2020–2025 рр. частина фахівців рутинно встановлювала катетер легеневої артерії (КЛА) для розширеного

моніторингу, тоді як інші віддавали перевагу менш інвазивному контролю гемодинаміки, обмежуючись центральною венозною лінією, артеріальним катетером та ехокардіографією. Таким чином, утворилося дві «природні» когорті:

- Група А — 35 реципієнтів, у яких під час операції та в ранньому післяопераційному періоді КЛА не встановлювали;
- Група Б — 95 реципієнтів, яким виконували катетеризацію легеневої артерії для безперервного вимірювання тиску заклинювання, серцевого викиду та змішаної венозної сатурації.

Оскільки рішення про застосування КЛА приймалося не за протоколом, а за клінічними уподобаннями конкретного анестезіолога, такий поділ не був рандомізованим. Проте він віддзеркалює реальну практику центру й створює можливість ретроспективно порівняти дві стратегії моніторингу гемодинаміки проти одна одної у клінічно однорідній популяції після ортотопічної трансплантації серця.

Варто зазначити, що для пацієнтів з важкою ПДГ анестезіологи рутинно встановлюють КЛА, тож поточне дослідження ставить за мету відповісти на запитання, чи потрібен КЛА для решти пацієнтів з ТС – з ПДГ помірного та легкого ступеню, а також без ПДГ. Таке питання виходить з клінічної кардіоанестезіологічної та реаніматологічної практики ДНП «Інститут Серця МОЗ України», це для решти кардіохірургічних втручань катетер Swan-Ganz не використовують у операційній та відділенні інтенсивної терапії, при цьому при виборі симпатоміметичної підтримки та менеджменті гемодинаміки орієнтуючись на показники центрального венозного тиску та дані ехокардіографії.

Кінцеві точки у подібних великих дослідженнях у кардіохірургії, які мали схожу мету, за кінцеві точки обирали смертність та частоту ускладнень.

Проте для достатньої статистичної потужності, щоб оцінити вплив на смертність потрібно не менше 1000 учасників, що недосяжно в нашому центрі. Саме тому, як і у попередньому дослідженні з впливом левосимендану на результати ТС, ми також будемо орієнтуватись на композитну кінцеву точку, ускладнення, дані гемодинаміки, та дозування інотропних та вазопресорних препаратів.

Первинні кінцеві точки: 4-компонентна композитна кінцева точка: Потреба в V-A ЕСМО на ≥ 5 добу або потреба у замісній нирковій терапії або вентилятор-асоційована пневмонія або важкі післяопераційні неврологічні порушення; гостре пошкодження нирок; потреба у замісній нирковій терапії; тривалість перебування у ВІТ.

Вторинні кінцеві точки: Тривалість перебування у лікарні до виписки; смертність; дози препаратів базової симпатоміметичної підтримки у різні часові точки; кількість препаратів, що вводяться у різні часові точки (години після виїзду до ВІТ: 0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120); кількість балів за шкалою інотропів та вазопресорів (ШІВ, VIS (vasopressor-inotropic score)) у різні часові точки (години після виїзду до ВІТ: 0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120); площа під кривою за кількістю балів кумулятивно та на годину за шкалою інотропів та вазопресорів (ШІВ-AUC, VIS-AUC) у різні часові проміжки (години після виїзду до ВІТ: 0-3, 3-6, 6-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, 96-120); гемодинамічні параметри (серАТ, ЦВТ) у різні часові точки (години після виїзду до ВІТ: 1, 6, 12, 24, 48, 72).

Виходячи з наших умов, а саме обмеженої кількості учасників дослідження, відсутність різниці по клінічних, гемодинамічних, інотропно-вазопресорних показниках та по первинній композитній кінцевій точці дасть можливість продемонструвати наявність чи відсутність переваг у використанні КЛА а пацієнтів після ТС у ВІТ.

5.2. Характеристика досліджуваної популяції.

У ДНП «Інститут серця» МОЗ України виконано ретроспективне когортне дослідження, у межах якого проаналізували 130 послідовних ортотопічних трансплантацій серця, здійснених із січня 2020 р. до липня 2025 р. До вибірки увійшли лише повнолітні реципієнти; пацієнтів молодших 18 років, осіб із повторною чи комбінованою трансплантацією, а також тих, чия медична документація була неповною, виключали.

Після операції всім хворим проводили активну гемодинамічну підтримку, спрямовану на відновлення адекватного серцевого викиду та підтримання перфузійного тиску життєво важливих органів. Корекція включала модифікацію переднавантаження (інфузії або діуретики), підсилення інотропної функції міокарда, регуляцію післянавантаження за допомогою вазопресорів чи вазодилататорів, а також контроль ритму й частоти за допомогою β -блокаторів, аміодарону чи електрокардіостимуляції.

Стан вважали стабілізованим, якщо систолічний артеріальний тиск досягав не менше 110–120 мм рт. ст., середній — ≥ 65 мм рт. ст., зникали прояви периферичного спазму, діурез перевищував 1 мл/кг/год, нормалізувалися показники кислотно-лужного стану та лактат, свідомість залишалася ясною, а рівні сечовини, креатиніну, АСТ, АЛТ і білірубину не демонстрували погіршення.

Скоротливу здатність міокарда оцінювали за допомогою трансторакальної або черезстравохідної ехокардіографії. Післянавантаження визначали за показниками артеріального тиску, клінічними ознаками периферичної вазоконстрикції та температурою тіла, тоді як частоту й ритм серця контролювали безперервним ЕКГ-моніторингом.

Оснoву інотропно-вазoпресорної терапії складали добутамін у дозі 2–8 мкг/кг/хв, норадреналін 0,15–0,3 мкг/кг/хв і адреналін 0,01–0,1 мкг/кг/хв.

Розглянемо тепер основні характеристики дoнорів та реципієнтів, які представлєні на Таблиці 5.1 та 5.2.

Таблиця 5.1.

Клініко-демографічна характеристика реципієнтів

Показник	Група А	Група В	<i>p</i> -значення	Використаний тест
Вік, роки	47,2 (41,1; 52,5)	47,0 (42,5; 52,0)	0,657	Mann-Whitney U
Маса тіла, кг	87 (78; 91,5)	84 (78; 94)	0,854	Mann-Whitney U
ВМІ, кг/м²	27,85 ± 3,17	28,40 ± 2,90	0,370	Welch <i>t</i> -тест
Тривалість ХСН, роки	4 (1; 6,5)	4 (3; 6,5)	0,337	Mann-Whitney U
Креатинін, мкмоль/л	109 ± 21,71	108 ± 22,84	0,893	Welch <i>t</i> -тест
Чоловіча стать, n (%)	27 (77,1 %)	73 (76,8 %)	0,971	χ^2
ДКМП, n (%)	22 (62,9 %)	58 (61,1 %)	0,886	χ^2
Статус листа очікування ІІІ–VІ, n (%)	31 (88,6 %)	75 (78,9 %)	0,665	χ^2
Цукровий діабет, n (%)	6 (17,1 %)	19 (20,0 %)	0,714	χ^2
Попередні кардіооперації, n (%)	8 (22,9 %)	16 (16,8 %)	0,433	χ^2
Передопераційна інотропна підтримка, n (%)	12 (34,3 %)	37 (38,9 %)	0,627	χ^2
Передопераційна ЕСМО, n (%)	4 (11,4 %)	16 (16,8 %)	0,448	χ^2

У дослідженій когорті обидві групи реципієнтів — 35 пацієнтів без катетера легеневої артерії (КЛА) та 95 пацієнтів із КЛА — виявилися майже дзеркальними за ключовими характеристиками, що найбільш суттєво впливають на ранній та віддалений прогноз. Медіанний вік становив близько 47 років у кожній підгрупі, із вузьким міжквартильним розмахом, а розподіл маси тіла й індексу маси тіла залишався практично однаковим (середній ІМТ ≈ 28 кг/м²). Подібність тривалості хронічної серцевої недостатності (медіана 4 роки) та концентрацій креатиніну (≈ 109 μ моль/л у групі А проти 108 μ моль/л у групі В) свідчить, що вихідна функція нирок і тяжкість кардіоміопатії не впливали на вибір стратегії моніторингу. Структура етіології (≈ 62 % дилатаційна кардіоміопатія), частка чоловіків (приблизно три чверті пацієнтів) і клінічний статус у листі очікування III–VI рівня залишалися зіставними, отже, анестезіологи приймали рішення про встановлення КЛА не через демографічні чи клінічні відмінності, а радше з огляду на власні уподобання. Всі порівняння безперервних змінних, що не відповідали нормальному розподілу, перевірялися тестом Манна–Уїтні й демонстрували p -значення $> 0,33$, тоді як нормально розподілені показники оцінювалися Welch-тестом і також не досягали статистичної значущості ($p \geq 0,37$). Аналіз категоріальних змінних за критерієм χ^2 підтвердив відсутність суттєвих дисбалансів щодо цукрового діабету, попередніх кардіохірургічних втручань та потреби в інотропах чи ЕСМО перед трансплантацією, усі $p > 0,43$.

Таблиця 5.2.

Клініко-демографічна характеристика донорів

Показник	Група А	Група В	p -value	Використаний тест
Вік, роки	51 (41,5; 58,5)	50 (44; 56,5)	0,935	Mann-Whitney U

Маса тіла, кг	84,8 ± 8,50	82,7 ± 10,79	0,261	Welch <i>t</i> -тест
Інотропний індекс	17 (14,5; 22,5)	16 (13; 22)	0,301	Mann-Whitney U
Співвідношення маси донор/реципієнт	1,002 ± 0,127	0,963 ± 0,106	0,115	Welch <i>t</i> -тест
Жіночий донор → чоловічий реципієнт, n (%)	12 (34,3 %)	41 (43,2 %)	0,361	χ^2
Чоловіча стать донора, n (%)	20 (57,1 %)	42 (44,2 %)	0,190	χ^2

Профіль донорів був не менш збалансованим. Медіанний вік коливався довкола 50 років у двох групах, маса тіла й індекс інотропної підтримки практично не відрізнялися. Співвідношення маси «донор проти реципієнт» залишалось близьким до 1,0 у групі А та 0,96 у групі В, що виключає вплив різниці розмірів серця на гемодинамічне ведення. Гендерні комбінації (жіночий донор → чоловічий реципієнт) і власне стать донорів розподілилися рівномірно; жоден з показників не досяг статистичної значущості ($p \geq 0,19$), незалежно від того, чи оцінювали їх за Mann-Whitney, Welch, чи χ^2 -критерієм.

Таким чином, демографічні, антропометричні та клінічні параметри як реципієнтів, так і донорів були ретельно збалансовані між групами з КЛА та без нього. Це забезпечує високий внутрішній контроль дослідження: спостережувані подальші відмінності у гемодинамічних кінцевих точках і результатах лікування можна буде обґрунтовано пов'язувати саме з використанням катетера легеневої артерії, а не з початковими характеристиками пацієнтів.

5.3. Міжгрупове співставлення клінічних кінцевих точок.

Серед 130 дорослих реципієнтів трансплантата серця проаналізували ключові клінічні кінцеві точки — ранню летальність, застосування V-A ЕКМО, ниркові, інфекційні й неврологічні ускладнення, а також тривалість інтенсивної терапії та госпіталізації.

Що стосується виживання і потреби в ЕКМО, то під час госпіталізації померли 3 пацієнти з групи А (8,6 %) проти 9 з групи В (9,5 %), $p = 0,875$ (χ^2). Частота підключення до ЕКМО у першу добу відображала лише вихідну тяжкість стану і не відрізнялася між стратегіями — 4 (11,4 %) проти 12 (12,6 %), $p = 0,853$ (χ^2). До п'ятої доби ЕКМО залишалась потрібною рідко (2 (5,7 %) проти 6 (6,3 %); $p = 0,899$), а успішно відключити пацієнтів вдалося у 3 (8,6 %) проти 6 (6,3 %) випадків, $p = 0,653$.

Щодо ниркової дисфункції, то гостре ураження нирок за KDIGO 2012 фіксували у 7 (20 %) реципієнтів без КЛА проти 21 (22,1 %) з КЛА ($p = 0,796$, χ^2). Замісна ниркова терапія знадобилася 4 (11,4 %) і 8 (8,4 %) хворим відповідно, $p = 0,599$ (χ^2).

Інфекції та інші органні ускладнення також зустрічались з однаковою частотою. Частота вентилятор-асоційованої пневмонії становила 5 (14,3 %) проти 17 (17,9 %), $p = 0,626$ (χ^2). Ускладнення з боку ШКТ зареєстровано у 5 (14,3 %) і 9 (9,5 %) пацієнтів ($p = 0,432$), а тяжкі неврологічні ускладнення — 7 (20 %) проти 10 (10,5 %), $p = 0,155$ (χ^2).

Композитна чотирикомпонентна подія (ЕКМО $\geq$ 5-ї доби / ЗНТ / пневмонія / тяжкі неврологічні порушення) зафіксована у 12 пацієнтів групи А (34,3 %) проти 24 групи В (25,3 %); $p = 0,308$ (χ^2) (Рисунок 5.1).

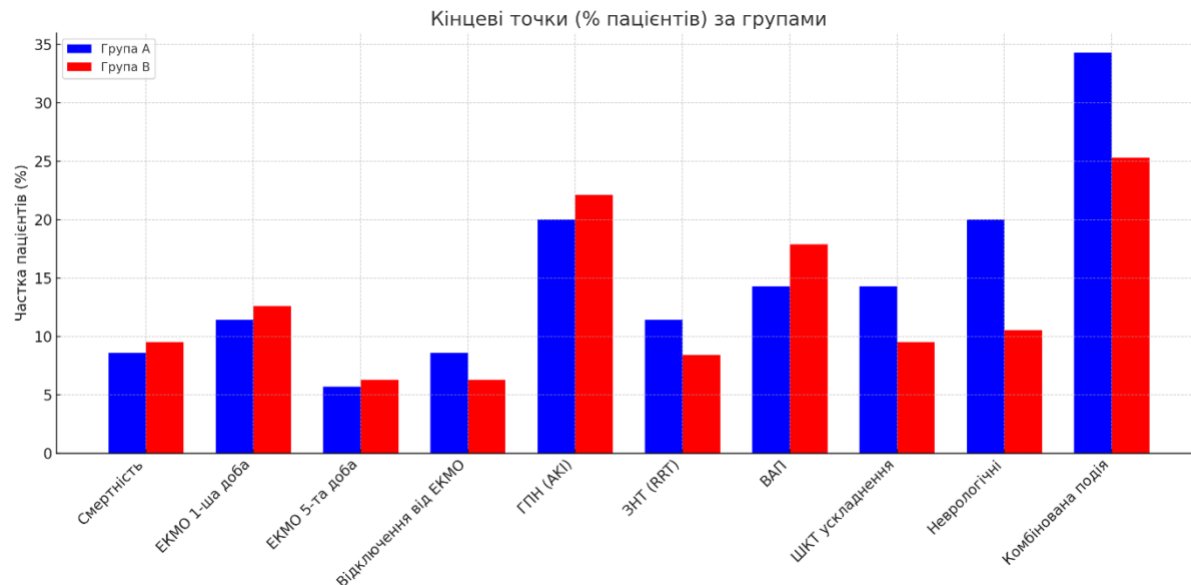


Рисунок 5.1. Міжгрупове порівняння по клінічним первинним точкам.

Медіана тривалості штучної вентиляції склала 17 (14,5–22,5) год у групі А та 16 (13–22) год у групі В; різниця статистично незначуща, $p = 0,646$ (Манн-Уїтні). Перебування у ВІТ тривало 6 (4,1–5,8) проти 5 (4,4–5,6) діб, $p = 0,483$, а госпіталізація — 28 (24–33) проти 25 (22–31) діб, $p = 0,377$ (обидва Манн-Уїтні) (Рисунок 5.2, 5.3).

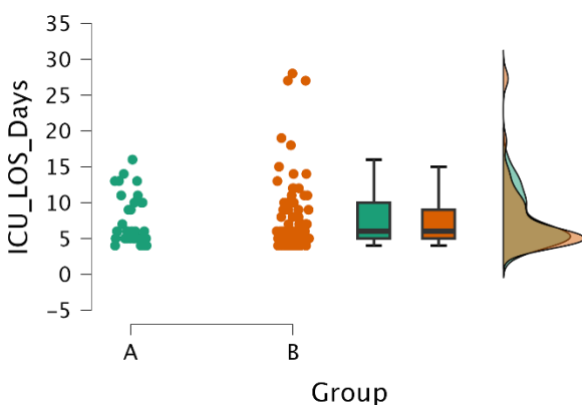


Рисунок 5.2. Міжгрупове порівняння тривалості перебування у ВІТ, діб.

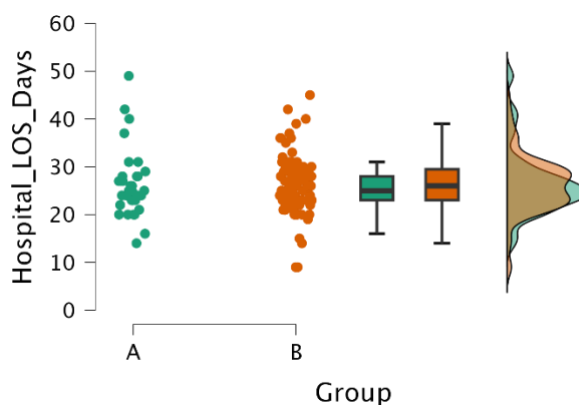


Рисунок 5.3. Міжгрупове порівняння тривалості госпіталізації, діб.

Жодна з аналізованих кінцевих точок не продемонструвала статистично значущих відмінностей між стратегією без КЛА та застосуванням катетера в легеневій артерії. Напрями ефектів теж не свідчать про клінічно важливу перевагу інвазивного моніторингу: летальність, ниркові й інфекційні ускладнення, потреба в ЕКМО й тривалість лікування були практично однакові.

5.4. Міжгрупове співставлення показників гемодинаміки.

Оскільки у обох досліджуваних групах була можливість вимірювати лише центральний венозний тиск (ЦВТ) та інвазивний артеріальний тиск (АТ), ми порівнювали лише ці 2 параметри між обома групами у наступні часові точки: 1, 6, 12, 24, 48, 72 години після виїзду до відділення інтенсивної терапії. Кожен з параметрів у кожен момент часу статистично оцінювався за допомогою t-тесту Велча та LMM моделі (лінійної моделі зі змішаними ефектами, Linear Mixed Model). Це було зроблено з метою перевірки стійкості результату. Велч-тест миттєво показує, чи є груба різниця між групами без жодних поправок. Це зручно як попередній діагностичний крок. LMM у тому самому наборі даних враховує повторні вимірювання (наприклад, показник виміряно у кілька часових точок); компенсує незбалансованість (різний розмір груп, пропуски, різні дисперсії); додає коваріати (вік, стать, «доза» втручання), знімаючи їхній вплив із міжгрупової різниці; дає оцінку варіативності між пацієнтами (випадковий ефект) і всередині пацієнта (залишкова дисперсія). Якщо обидва підходи показують схожу картину (наприклад, $p > 0,05$ у Велча і незначущий коефіцієнт групи в LMM), це зміцнює впевненість, що відмінностей справді немає.

Почати доцільно з аналізу показників середнього артеріального тиску (САТ), чи була між групами яка-небудь значима статистична різниця (Рисунок 5.4). Середній артеріальний тиск практично не відрізнявся між пацієнтами без катетера легеневої артерії та тими, кому його встановлювали. Одноразовий *t*-тест Велча, застосований до кожної часової точки, жодного разу не дав достовірної різниці: навіть найменший показник ($p = 0,081$ на 72-й годині) залишився вище порога 0,05, а середні значення у груп на 1-й годині були фактично однаковими (70,079 мм рт. ст. проти 70,435 мм рт. ст.).

Лінійна змішана модель, що враховує усі вимірювання разом, підтвердила цей висновок: глобальний ефект групи становив лише $-0,28$ мм рт. ст. і був статистично незначущим ($F = 1,74$; $p = 0,189$). Натомість ефект часу був очікувано вираженим: САТ поступово підвищувався в обох групах приблизно на 6 мм рт. ст. від першої до 72-ї години ($F = 54,12$; $p < 0,001$). Взаємодія «група $\times$ час» виявилася недостовірною ($F = 1,21$; $p = 0,304$), а єдиний контраст, де спостерігалось мінімальне відхилення ($\approx 0,9$ мм рт. ст. на 6-й годині), хоч і досяг статистичної значущості ($p = 0,040$), клінічної ваги не має.

Візуально це відображає графік: червона та блакитна лінії майже накладаються, а розкид індивідуальних точок значно перевищує будь-яку різницю між стратегіями моніторингу. Отже, рутинне використання катетера легеневої артерії не надає переваг у контролі середнього артеріального тиску; обидві тактики забезпечують однаково стабільну гемодинаміку протягом перших трьох діб після операції.

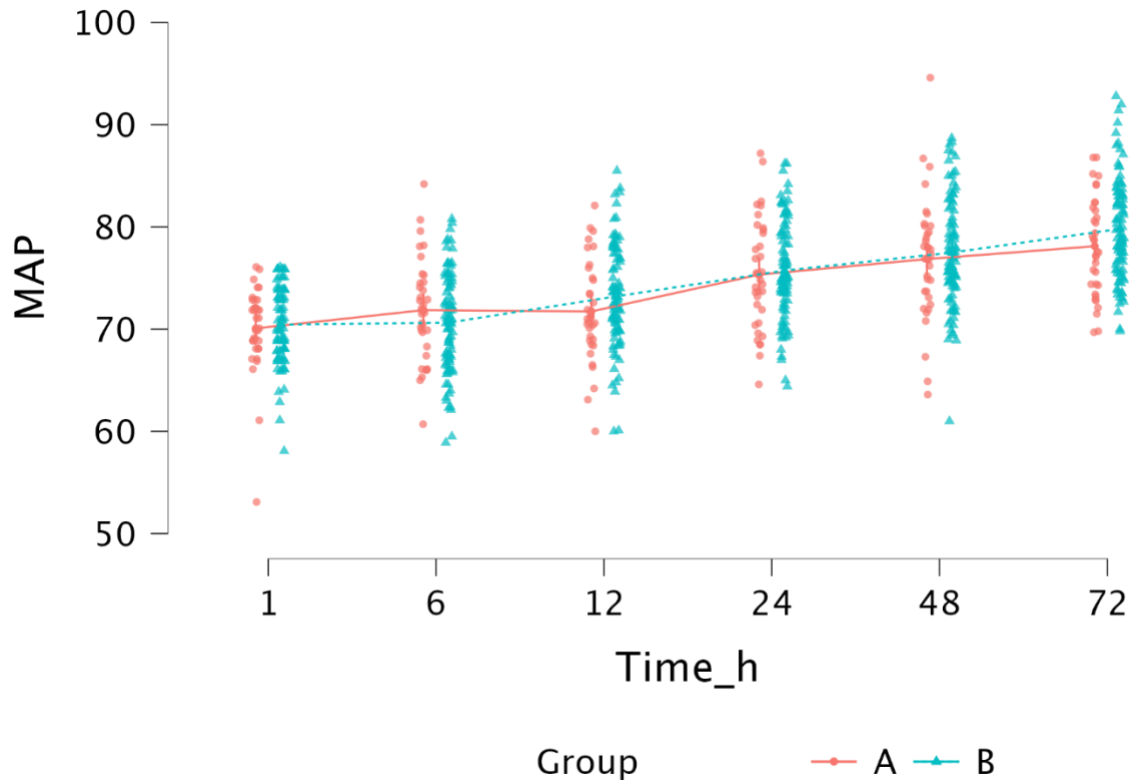


Рисунок 5.4. Динаміка САТ. Червоні кола — група А (ЦВК). Блакитні трикутники — група Б (КЛА). Суцільна червона та штрихована блакитна лінії — маргінальні середні, розраховані за лінійною змішаною моделлю (LMM) з випадковими перехопленнями для пацієнтів.

Єдиним спільним джерелом інформації щодо переднавантаження в обох групах був центральний венозний тиск (ЦВТ), отриманий з центрального венозного катетера (ЦВК). Центральний венозний тиск залишався практично однаковим у пацієнтів без катетера легеневої артерії і в тих, кому його встановлювали.

Початкову оцінку ЦВТ провели за допомогою t-тесту Велча окремо для кожного часового проміжку. У жодній точці – від 1-ї до 72-ї години – різниця між групами не досягала статистичної значущості; р-значення коливалися від 0,32 до 0,99, а середні значення відрізнялися менш ніж на 0,5 мм рт. ст. (наприклад, 13,3 проти 12,9 мм рт. ст. на 1-й годині, $p = 0,646$).

Щоби врахувати усю часову динаміку, застосовано лінійну змішану модель. Головний ефект «група» виявився мізерним ($-0,04$ мм рт. ст.) й абсолютно недостовірним ($F = 0,089$; $p = 0,766$). Натомість фактор «час» був суттєвим: ЦВТ спершу зріс приблизно на $1,2$ мм рт. ст. до 6-ї години, а наприкінці третьої доби знизився на стільки ж, повертаючись до вихідного рівня ($F = 21,1$; $p < 0,001$). Взаємодія «група * час» теж не мала статистичного значення ($F = 0,47$; $p = 0,796$), що свідчить: обидві криві змінювалися паралельно.

Супровідний графік чітко ілюструє ці висновки (Рисунок 5.5). Рожеві кола (з КЛА) та блакитні трикутники (без КЛА) майже повністю перекриваються в кожній точці спостереження, а пунктирні лінії тенденцій показують однаковий ледь помітний спад ЦВТ упродовж 72 год. Відстань між лініями значно менша за внутрішньогруповий розкид точок, тому будь-яка потенційна різниця вважається клінічно несуттєвою.

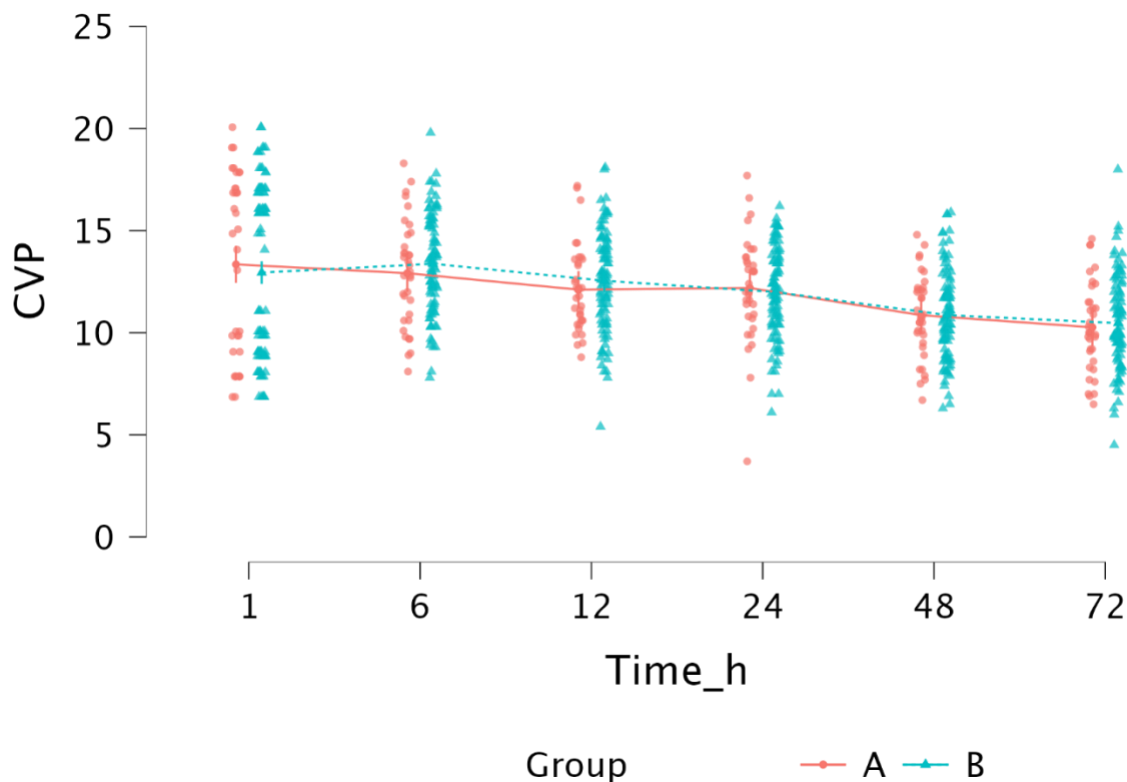


Рисунок 5.5. Динаміка ЦВТ. Червоні кола — група А (ЦВК). Блакитні трикутники — група Б (КЛА). Суцільна червона та штрихована блакитна лінії — маргінальні середні, розраховані за лінійною змішаною моделлю (LMM) з випадковими перехопленнями для пацієнтів.

Отже, додавання катетера легеневої артерії не вплинуло на рівень центрального венозного тиску ані в окремі моменти часу, ані в загальній динаміці. Обидві стратегії моніторингу забезпечують порівнюваний контроль переднавантаження протягом раннього післяопераційного періоду.

5.5. Міжгрупове співставлення режимів інотропної та вазопресорної терапії.

При порівнянні доз симпатоміметиків та вазопресорів спочатку було проведено їх сукупне порівняння між групами, без розділення на конкретний препарат (добутамін, норадреналін, адреналін, мілринон, левосимендан) за допомогою GLMM-моделі (узагальненої лінійної моделі змішаних ефектів, Generalized Linear Mixed Model) (Таблиця 5.3).

Таблиця 5.3.

Клініко-демографічна характеристика реципієнтів

Ефект	χ^2	p	Інтерпретація
«Група» (КЛА проти без КЛА)	0,07	0,793	Ефект групи відсутній: на всьому часовому горизонті ймовірність призначення будь-якого з п'яти препаратів була однаковою у пацієнтів із катетером легеневої артерії та без нього ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$)
«Час» (0 – 120 год)	265,93	< 0,001	Основний ефект часу є дуже потужним: частка будь-якого застосування добутаміну, норадреналіну, мілринону, адреналіну чи левосимендану змінюється протягом перших п'яти діб після трансплантації ($\chi^2 \approx 266$; $p < 0,001$). Це узгоджується з графіком, де після

			стабільних 24 год спостерігається поступове зменшення потреби в інотропно-вазопресорній підтримці.
«Група» * «Час»	1,53	0,999	Взаємодія «група * час» також недостовірна ($\chi^2 = 1,53$; $p = 0,999$), тобто траєкторії зміни потреби в кожному препараті з часом йдуть паралельно незалежно від стратегії моніторингу.

Узагальнена GLMM-модель із біноміальним розподілом та логіт-лінком продемонструвала, що початкова ймовірність призначення будь-якого інотропно-вазопресорного препарату (добутамін, норадреналін, мілринон, адреналін або левосимендан) була статистично значущою вже у першу годину після трансплантації ($\chi^2 = 5,75$; $p = 0,016$), тобто базова потреба у фармакологічній гемодинамічній підтримці була високою незалежно від методики моніторингу. Подальший перебіг лікування визначався винятково фактором часу: протягом перших 24 годин частка пацієнтів, яким вводили принаймні один із зазначених препаратів, залишалася стабільною, а після 36-ї години поступово знижувалася, досягаючи мінімуму на п'яту добу ($\chi^2 = 265,93$; $p < 0,001$).

При цьому наявність катетера легеневої артерії жодним чином не вплинула на схему медикаментозної підтримки: міжгрупова різниця КЛА проти стандартного моніторингу виявилася статистично й клінічно незначущою ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$). Ба більше, траєкторії зниження потреби в інотропах та вазопресорах у двох тактиках йшли паралельно; взаємодія «група * час» залишилася далекою від достовірності ($\chi^2 = 1,53$; $p = 0,999$) (Рисунок 5.6). Отже, вирішальним чинником, що диктує необхідність фармакологічної підтримки серцевого викиду й артеріального тиску, є саме післяопераційний час, а не спосіб гемодинамічного моніторингу. В практичному сенсі це означає, що встановлення КЛА не змінює ні початкової інтенсивності терапії,

ні швидкості відлучення від інотропів та вазопресорів у ранній післятрансплантаційний період.

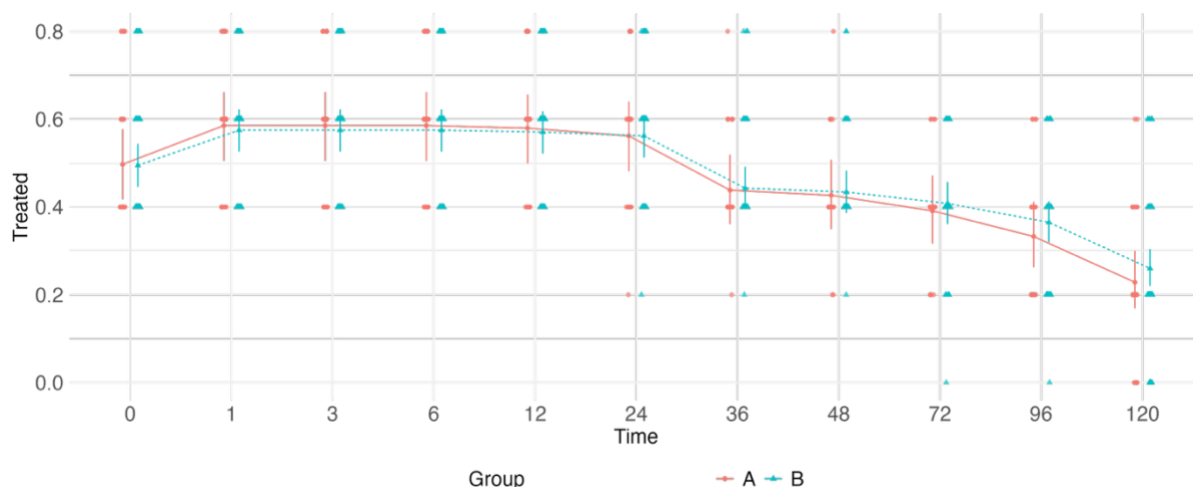


Рисунок 5.6. Результати GLMM моделювання для міжгрупового порівняння симпатоміметичної підтримки.

Надалі по кожному з препаратів було проведено аналіз ANOVA з повторними вимірюваннями (repeated measures ANOVA, RMANOVA) та LMM-аналіз (лінійна модель змішаних ефектів, linear mixed model).

Динаміка добутаміну у перші п'ять діб після трансплантації чітко демонструє закономірне зниження дози в обох досліджуваних підгрупах, причому наявність катетера легеневої артерії не впливає ані на початковий рівень інфузії, ані на темп її поступового згортання.

Повторний дисперсійний аналіз із фактором «час» (RM ANOVA) показав переконливий внутрішньосуб'єктний ефект: $F = 285,2$; $p < 0,001$. Середня швидкість введення добутаміну спадала від $\approx 4,7$ мкг/кг/хв у першу годину до $\approx 2,3$ мкг/кг/хв на 120-й, причому статистично значущий відрив від вихідного рівня з'являвся вже після 24 годин і прогресував надалі (усі порівняння після 48-ї години, скориговані за Holm, мали $p < 0,01$). Водночас міжгруповий фактор «катетер легеневої артерії проти його відсутності» був цілком нейтральним ($F = 0,087$; $p = 0,769$), а взаємодія «група * час»

залишилася недостовірною ($F = 0,329$; $p = 0,974$). Отже, траєкторії доз виглядали майже паралельними.

Результати лінійної змішаної моделі підтвердили цей висновок. Ефект часу залишився сильним ($F = 285,2$; $p < 0,001$), тоді як сам фактор «група» ($F = 0,087$; $p = 0,769$) і взаємодія з часом ($F = 0,329$; $p = 0,974$) не досягли значущості. Оцінка фіксованих ефектів показала, що стартова доза дорівнювала близько 4,1 мкг/кг/хв, а її зміна з кожним наступним 12-годинним інтервалом була схожою у двох стратегіях моніторингу. Графік наочно ілюструє: після 36-ї години дози починають спадати крутіше, проте криві повністю накладаються (Рисунок 5.7).

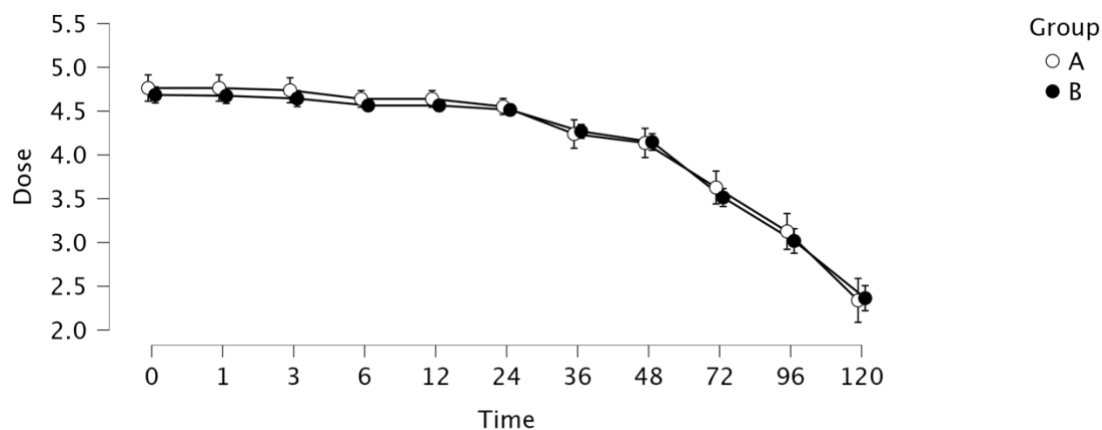


Рисунок 5.7. Графік порівняння доз добутаміну у групах А та Б.

Підсумовуючи, добутамін лишається основним інотропом у першу добу після операції, проте його потреба стрімко зменшується вже з другої доби та падає удвічі до кінця 120-годинного періоду. Використання катетера легеневої артерії не змінює ані початкової дози, ані швидкості відлучення від препарату; єдиним визначальним чинником залишається час, що відображає природну стабілізацію гемодинаміки після пересадки серця.

У післятрансплантаційному періоді норадреналін залишався ключовим вазопресором лише протягом перших двох діб, а його подальша потреба

швидко знижувалася — і це однаково стосувалося пацієнтів із катетером легеневої артерії та без нього.

Повторний дисперсійний аналіз підтвердив дуже сильний ефект часу: дозове навантаження достовірно змінювалося від години 0 до години 120 ($F = 204,0$; $p < 0,001$). Натомість міжгрупова різниця ($F = 1,30$; $p = 0,256$) і взаємодія «група * час» ($F = 0,35$; $p = 0,968$) залишилися статистично незначущими. Тобто обидві стратегії моніторингу йшли практично паралельними траєкторіями. Лінійний тренд був характерний: доза спершу трималася на рівні $\approx 0,12$ – $0,13$ мкг/кг/хв, після 72-ї години опустилася до $\approx 0,10$ мкг/кг/хв, а до 120-ї — до $0,02$ – $0,04$ мкг/кг/хв.

LMM повністю повторила ці результати. Час залишився потужним предиктором ($F = 204,0$; $p < 0,001$), тоді як сам фактор «група» ($F = 1,30$; $p = 0,256$) і взаємодія з часом ($F = 0,35$; $p = 0,968$) не вплинули на дозування. За оцінками фіксованих ефектів, базова швидкість інфузії становила $0,109$ мкг/кг/хв, а відмінність між групами була мізерною ($-0,004$ мкг/кг/хв; $p = 0,256$). Починаючи з 72-ї години модель показує стрімке негативне відхилення (коефіцієнт $-0,009$ до $-0,042$), що відбиває реальне відключення препарату.

На точковому графіку маркери майже повністю накладаються: до 48-ї години дози коливаються навколо $0,11$ – $0,14$ мкг/кг/хв, після чого обидві криві синхронно спадають. Розкидання всередині груп набагато перевищує різницю між групами, що й пояснює відсутність статистичної значущості (Рисунок 5.9).

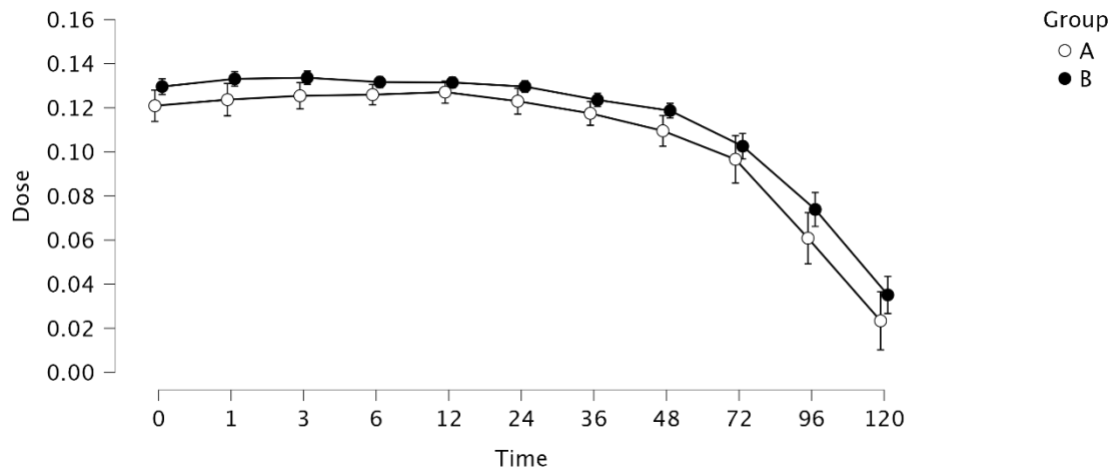


Рисунок 5.9. Графік порівняння доз норадреналіну в групах А та Б.

Після стабілізації гемодинаміки потреба в норадреналіні закономірно зменшується, і спосіб гемодинамічного моніторингу не впливає на швидкість відлучення від вазопресора.

Адреналін використовувався епізодично й у вкрай малих дозах – середня швидкість інфузії на старті становила лише $\approx 0,006$ мкг/кг/хв і вже до 36–48-ї години спадала нижче 0,002 мкг/кг/хв, а після 72-ї години практично дорівнювала нулю в обох підгрупах.

Повторний дисперсійний аналіз (RM-ANOVA) показав, що єдиним статистично значущим чинником була сама зміна часу ($F = 23,36$; $p < 0,001$) – тобто доза закономірно й швидко зменшувалася з годинами після операції. Ні наявність катетера легеневої артерії ($F = 0,002$; $p = 0,967$), ні взаємодія «група * час» ($F = 0,051$; $p = 1,000$) не вплинули на цей тренд, а середні значення в обох групах збігалися в межах тисячних часток мікрограмів.

Лінійна змішана модель цілковито підтвердила ці висновки: ефект часу залишився достовірним ($F = 23,36$; $p < 0,001$), тоді як коефіцієнт «група» був практично нульовим ($\beta = 5 \times 10^{-5}$ мкг/кг/хв; $p = 0,967$), а жодна з інтерактивних поправок «група * час» не наблизилася до статистичної значущості. Отже,

криві доз у пацієнтів з КЛА та без нього йшли паралельно й практично збігалися (Рисунок 5.10).

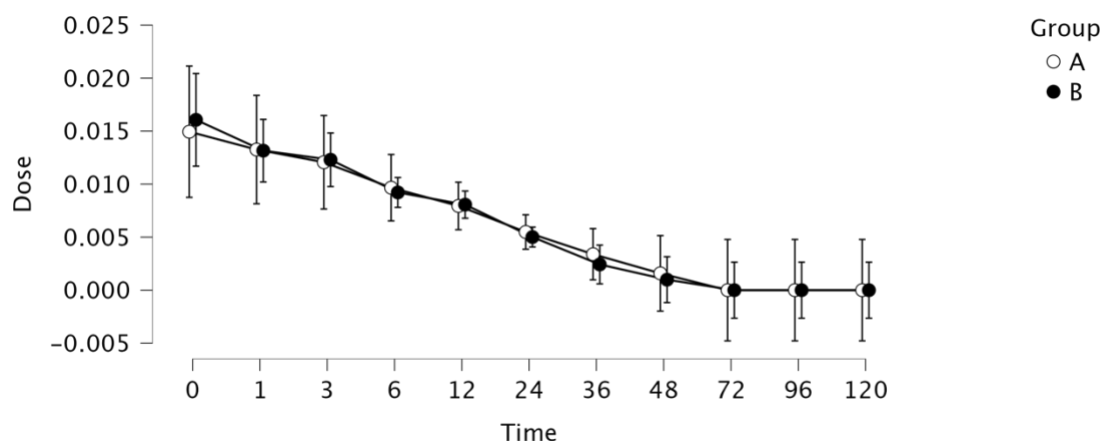


Рисунок 5.10. Графік порівняння доз адреналіну у групах А та Б.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що адреналін використовувався як короточасний «рятівний» вазопресор у ранньому післяопераційному періоді, але потреба в ньому швидко зникала з урегулюванням гемодинаміки. Додавання катетера легеневої артерії не змінило ані стартової дози, ані темпу відлучення від препарату; головним чинником залишався перебіг часу після трансплантації.

Мілринон у досліджуваній когорті застосовували лише у мікродозах і доволі рівномірно впродовж перших п'яти діб після трансплантації серця: середня швидкість інфузії стартувала з $\approx 0,03$ мкг/кг/хв у групі В та $\approx 0,024$ мкг/кг/хв у групі А і до 120-ї години знизилася до 0,015 та 0,013 мкг/кг/хв відповідно.

RM-ANOVA зафіксував помірний, але достовірний ефект часу ($F = 5,51$; $p < 0,001$): доза мілринону поволі спадала, що відповідає природному зменшенню потреби в інотропній підтримці після стабілізації гемодинаміки. Натомість ані фактор «група» ($F = 0,13$; $p = 0,716$), ані взаємодія «група * час»

($F = 0,19$; $p = 0,997$) не вплинули на цю динаміку — криві обох стратегій моніторингу йшли майже паралельно.

Лінійна змішана модель повністю підтвердила ці результати. Час залишився єдиним значущим предиктором ($F = 5,51$; $p < 0,001$), тоді як коефіцієнт групи був мінімальним ($\beta = -0,002$ мкг/кг/хв) і статистично байдужим ($p = 0,716$). Усі інтерактивні терміни «група * час» теж виявилися недостовірними (усі $p > 0,73$). Отже, встановлення катетера легеневої артерії жодним чином не впливало ні на вихідну дозу мілринону, ні на швидкість його відміни.

Графік це добре ілюструє: лінії тренду накладаються одна на одну, демонструючи плавне, але синхронне зниження дози до мінімальних значень на п'яту добу. Таким чином, єдиним фактором, що визначав потребу в мілриноні, був перебіг часу після операції; тип гемодинамічного моніторингу на дозування не впливав (Рисунок 5.11).

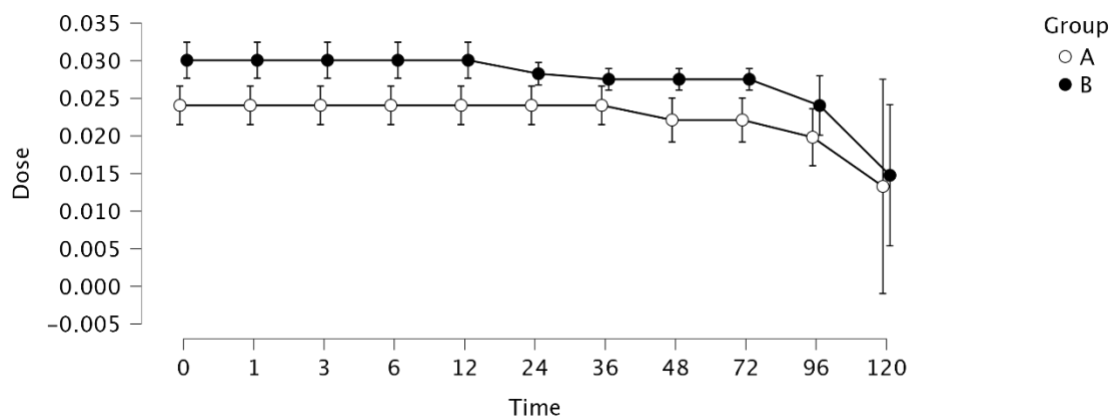


Рисунок 5.11. Графік порівняння доз мілринону в групах А та Б.

Левосимендан застосовували строго за протоколом 24-годинної інфузії: у перші доби після трансплантації його швидкість становила $\approx 0,05$ мкг/кг/хв, а після 24-ї години препарат повністю відміняли в усіх пацієнтів. Цей шаблон чітко відбився в обох статистичних підходах.

RM-ANOVA засвідчив потужний внутрішньосуб'єктний ефект часу ($F = 95,95$; $p < 0,001$), тоді як міжгрупова різниця ($F = 1,01$; $p = 0,316$) та взаємодія «група * час» ($F = 0,77$; $p = 0,657$) були несуттєвими. Інакше кажучи, криві доз для стратегії з катетером легеневої артерії і без нього йшли паралельно й синхронно обривалися після 24-ї години.

Лінійна змішана модель повністю підтвердила ці результати: фактор «час» залишився єдиним статистично значущим предиктором ($F = 95,95$; $p < 0,001$), тоді як сам ефект групи ($F = 1,01$; $p = 0,316$) і всі терміни «група * час» залишалися далекими від значущості (найменше $p = 0,35$). Оціночний коефіцієнт для групи становив лише $+0,002$ мкг/кг/хв і не мав клінічної ваги (Рисунок 5.12).

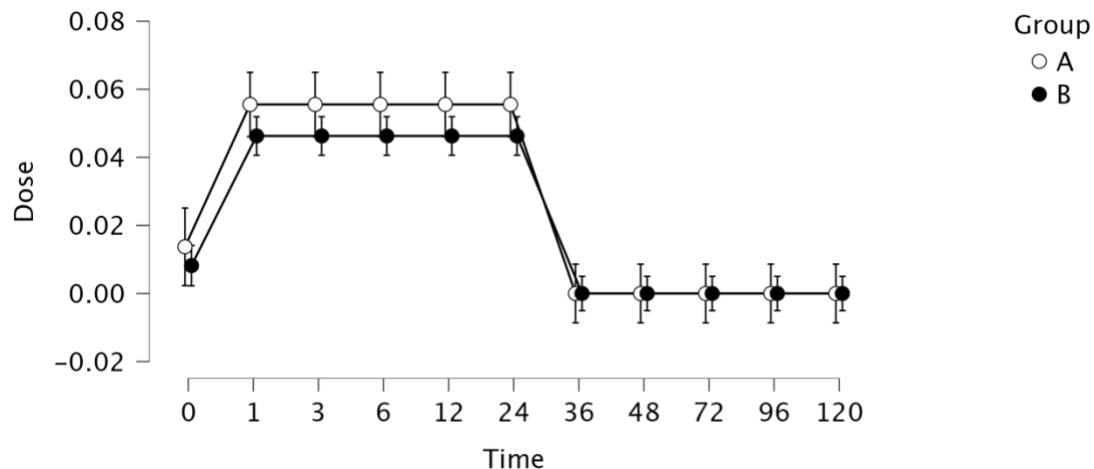


Рисунок 5.12. Графік порівняння доз левосимендану в групах А та Б.

Таким чином, левосимендан вводили за фіксованою 24-годинною схемою, однаковою для всіх пацієнтів; спосіб гемодинамічного моніторингу (наявність чи відсутність КЛА) не впливав ані на стартову дозу, ані на момент повного припинення інфузії. Єдиним визначальним чинником залишався перебіг післяопераційного часу.

Кількість одночасно призначених інотропно-вазопресорних препаратів у ранньому післятрансплантаційному періоді формувалася однаково в обох

тактиках моніторингу й визначалася виключно плином часу, а не наявністю катетера легеневої артерії (Рисунок 5.13).

Порівняння у фіксовані моменти (тест Манна–Уїтні) показало, що жоден із 12 часових зрізів – від моменту підключення (0 год) до п'ятої доби (120 год) – не продемонстрував статистично значущої різниці між групами А та В: усі р-значення перевищували 0,18, причому більшість була понад 0,66. Медіана дорівнювала двом препаратам на старті, зростала до трьох у перші 24 год, а після 72-ї години знову опускалася до двох, а на 120-й годині – до одного засобу в обох групах.

Модель з випадковим перехопленням на рівні пацієнта (GLMM із сімейством Poisson) підтвердила ключову роль часу ($\chi^2 = 143,6$; $p < 0,001$) та повну відсутність впливу самого фактора «група» ($\chi^2 = 0,18$; $p = 0,671$). Взаємодія «група * час» також була недостовірною ($\chi^2 = 0,98$; $p = 1,000$). За оцінками фіксованих ефектів, кількість препаратів зростала на $\sim 0,22$ лог-одиниці в перші 12 год, утримувалася стабільною до 24-ї години, а далі монотонно спадала: з 72-ї години коефіцієнти були від'ємними, що відображає поступове відключення зайвих агентів.

Обидві статистичні стратегії узгоджено показують, що рання велика кількість препаратів (медіано – 3 препарати в пікові години) є типовою для післяопераційного ведення, але вже після третьої доби більшість реципієнтів переходить на один або два препарати незалежно від того, чи використовувався КЛА. Таким чином, рутинне встановлення катетера легеневої артерії не впливає на ширину фармакологічної підтримки; єдиним детермінантом залишається час, тобто стабілізація гемодинаміки після трансплантації.

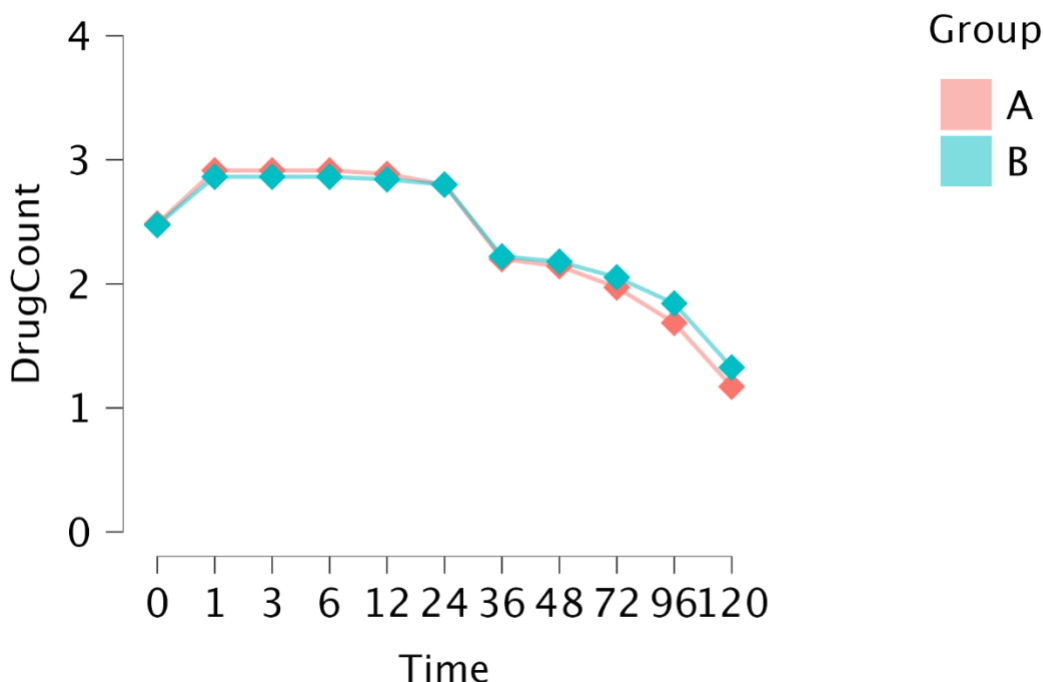


Рисунок 5.13. Кількість інотропних та вазопресорних препаратів в різні часові точки. DrugCount – кількість препаратів, Time – час.

Що стосується оцінки симпатоміметичного та вазопресорного сумарного навантаження, вираженого балами ШІВ та ШІВ-AUC, то різниці між досліджуваними групами також не було виявлено.

Аналіз разових вимірювань балів за ШІВ (0 – 120 год) засвідчив, що для кожної часової точки -- 0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 та 120 год після надходження до ВІТ -- тест Манна-Уїтні показав р-значення від 0,39 до 0,92; найнижче $p = 0,387$ за 48 год, але й воно далеке від межі $< 0,05$. Отже, медіанна кількість вазоактивних одиниць (20-й, 50-й і 75-й перцентилі наведені у таблиці) була практично однаковою в обох стратегіях протягом усього періоду спостереження.

При обробці даних площі під кривою ШІВ-AUC аналогічно, жодний із сегментів інтегрованої дози (0–3, 3–6, 6–12, 12–24, 24–36, 36–48, 48–72, 72–96, 96–120 год) не продемонстрував статистично значущої різниці: усі р-значення

перебували у діапазоні 0,25-0,92. Те саме стосується кумулятивних AUC від 0 до 120 год та їх нормалізації «за годину» – найнижче $p = 0,544$ (Рисунок 5.14).

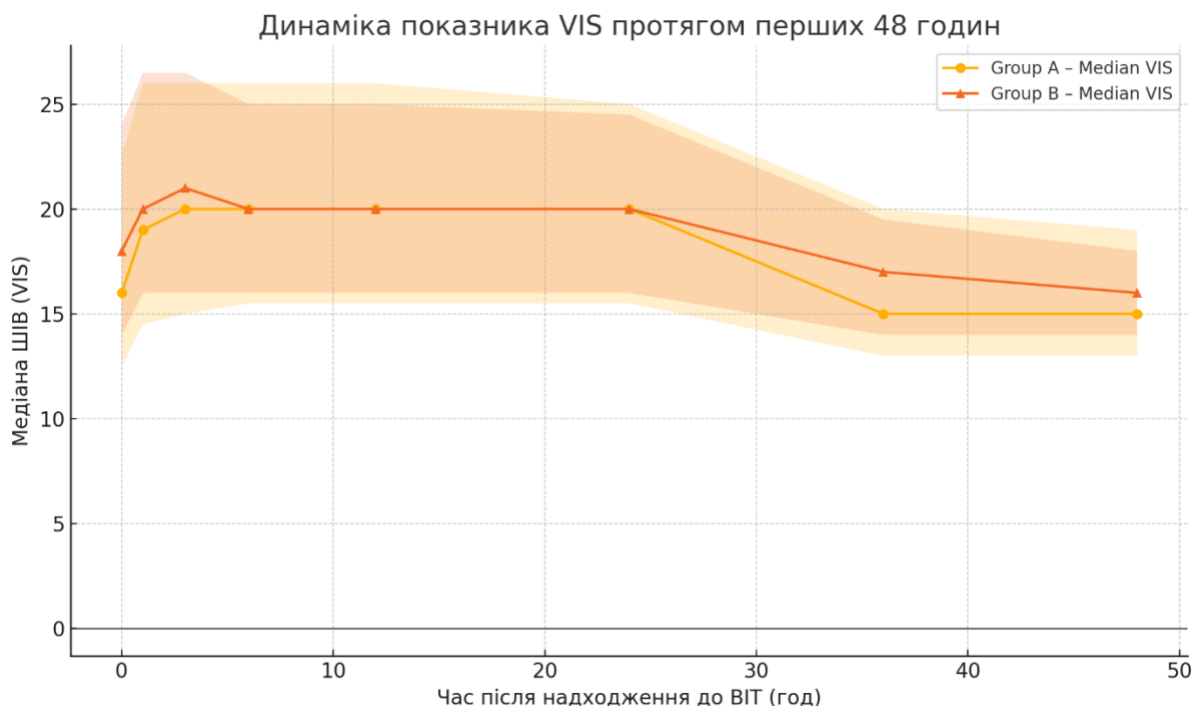


Рисунок 5.14. Міжгрупове порівняння динаміки балу за ШІВ.

Відсутність навіть тенденції до розходження свідчить, що рутинне встановлення катетера легеневої артерії не впливає на інтенсивність фармакологічної підтримки, оцінену за ШІВ, ні в окремі моменти часу, ні в інтегрованому обчисленні. Фактично обидві групи проходять однаковий «вазопресорний/інотропний» шлях: найвищі бали у перші 24 години, поступове їх зниження після третьої доби та мінімальні значення на п'яту добу.

5.6. Висновки до Розділу 5.

1. У базових характеристиках реципієнтів і донорів жодної статистично значущої різниці між пацієнтами без КЛА (35 осіб) та з КЛА (95 осіб) не виявлено — групи були повністю збалансовані за віком, статтю,

етіологією кардіоміопатії, функцією нирок, статусом у листі очікування та характеристиками донорських сердець.

2. Аналіз первинних клінічних кінцевих точок показав однакові результати: госпітальна смертність (8,6 % проти 9,5 %), потреба в V-A ЕСМО на ≥ 5 -ту добу, гостре пошкодження нирок, потреба у ЗНТ, вентилятор-асоційована пневмонія й тяжкі неврологічні ускладнення достовірно не різнилися; композитна подія траплялася з подібною частотою (34,3 % проти 25,3 %, $p = 0,308$).
3. Тривалість ШВЛ, перебування у ВІТ та загальної госпіталізації також не відрізнялася: медіана ШВЛ 17 год проти 16 год, ВІТ 6 проти 5 діб, стаціонар 28 проти 25 діб; усі p -значення $> 0,37$.
4. Середній артеріальний тиск і центральний венозний тиск у часових точках 1–72 год мали виражений ефект часу, але відсутній ефект «група» та «група * час»; різниця між тактиками моніторингу не перевищувала 1 мм рт. ст. і не була клінічно важливою.
5. GLMM-модель для факту призначення інотропів/вазопресорів засвідчила вирішальний вплив часу ($\chi^2 \approx 266$; $p < 0,001$) і повну відсутність ефекту «група» ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$): частка пацієнтів на симпатоміметиках зменшувалася однаково незалежно від КЛА.
6. Для кожного препарату окремо (добутамін, норадреналін, адреналін, мілринон, левосимендан) RM ANOVA та LMM показали суттєве спадання дози з часом ($p < 0,001$ – $0,01$) без впливу КЛА на стартові рівні чи темп відміни; усі взаємодії «група * час» залишилися недостовірними.
7. Кількість одночасно призначених препаратів та їх комбінований бал за ШВВ демонстрували однаковий профіль у двох групах: пікове

навантаження у межах трьох засобів і ШІВ ≈ 20 балів у першу добу, поступове зниження після 72-ї години; усі р-значення Манна-Уїтні та GLMM $> 0,18$.

8. Таким чином, у клінічно однорідній когорті після ортопічної ТС рутинне застосування катетера Swan-Ganz не дало переваг ані за виживаністю, ані за органними ускладненнями, не вплинуло на гемодинаміку, потребу та дози інотропів/вазопресорів чи їхню тривалість. Отже, доцільність КЛА доцільно обмежити вибірковими випадками високого ризику, тоді як для більшості реципієнтів достатньо моніторингу через ЦВК, артеріальну лінію та ехокардіографію.

Результати даного розділу дисертації висвітлено у наступних публікаціях:

1. Kuzmych, I. M., & Zgrzeblowska, L. V. (2025). Pulmonary artery catheterization in the early posttransplant period: routine need or selective hemodynamic control strategy? *Likars'ka Sprava*, (3), 72–83. <https://doi.org/10.31640/LS-2025-3-09>

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Перші дні після ортотопічної трансплантації серця (ТС) залишаються найбільш критичними: саме у цей відрізок часу первинна дисфункція трансплантата (ПДГ) та зумовлена нею гемодинамічна нестабільність формують левову частку 30-денної смертності, гострої ниркової недостатності (ГНН) і потреби у V-A ЕСМО. У рекомендаціях ISHLT 2023 р. інтенсивна терапія цього періоду визначається як «основа успіху всього післяопераційного шляху» (Velleca et al., 2023). Водночас оптимальна комбінація фармакологічних (інотропи / вазопресори), інвазивних (катетер легеневої артерії – КЛА) та механічних (ЕСМО) методів залишається предметом активних дискусій, що й зумовлює актуальність нашого дослідження.

Міжнародний консенсус ISHLT 2014 р. чітко зафіксував, що ПДГ різного ступеня виникає у 7–30 % реципієнтів і є провідною причиною летальних наслідків у межах перших 30 діб (Kobashigawa et al., 2014). Недавній огляд «нова ера ТС» підтверджує, що ПДГ залишається «ворогом №1», обумовлюючи більшість госпітальних смертей, тоді як раннє застосування V-A ЕСМО здатне покращувати виживаність тяжких випадків (Giovannico et al., 2024). Глобальна статистика демонструє, що попри технологічний прогрес, 30-денна летальність після ТС стабільно коливається у межах 4–10 % (Varughese et al., 2025); при цьому ГНН розвивається у 40–80 % хворих, а 5–35 % потребують замісної ниркової терапії (M. Z. L. Zhu et al., 2024).

Сучасні гайдлайни наголошують на поетапній фармакологічній підтримці: базові катехоламіни (добутамін, норадреналін, адреналін) доповнюють альтернативними інотропами. Левосимендан – кальцієвий

сенситайзер з пролонгованим активним метаболітом – привернув увагу після публікації низки РКД і мета-аналізів, які показали його здатність підвищувати серцевий викид і потенційно зменшувати частоту ГНН, хоч перевага у виживаності поки що не доведена одностайно (Chen et al., 2018). Порівняно з мілриноном, що діє через інгібування фосфодіестерази-3, левосимендан має комбінацію інотропного та вазодилататорного ефектів, що може бути корисним як при лівошлуночковій слабкості, так і при високому легеневого судинного опору (ЛСО).

Для об'єктивізації сумарного симпатоміметичного навантаження застосовують шкалу інотропів-вазопресорів (ШІВ, VIS) (Belletti et al., 2021). Починаючи з роботи Gaies et al. (2010), ШІВ упевнено корелює з важкими ускладненнями; у дорослій кардіохірургії максимальний ШІВ >45 балів асоціюється з >40 % комбінованих несприятливих наслідків (Koronen et al., 2019). Інтегральний показник ШІВ-AUC, що акумулює експозицію катехоламінів у часі, ще точніше відбиває токсичний вплив надмірної симпатичної стимуляції та вазоконстрикції.

Дискусії тривають і щодо доцільності рутинної катетеризації легеневої артерії (КЛА). Останній мета-аналіз 2024 р. засвідчив відсутність переконливого ефекту КЛА на госпітальну смертність у кардіохірургії, водночас привернув увагу до потенційного підвищення частоти ниркових та інфекційних ускладнень (Rong et al., 2024). Попри це, практика окремих центрів свідчить про вибіркиму користь КЛА у хворих із тяжкою ПДГ-ПШ, вираженою легеневою гіпертензією чи невизначеним балансом переднавантаження-післянавантаження.

Зрештою, рання потреба в V-A ЕСМО (зокрема на ≥ 5 -ту добу) слугує своєрідним «лакмусовим папірцем» неефективності медикаментозної та мінімально інвазивної стратегії. Публікації 2024 р. підтверджують, що

своєчасне підключення ЕСМО може знизити госпітальну летальність тяжкої ПДГ до 25 % порівняно з історичними 50 % (Ródenas-Alesina et al., 2025).

Таким чином, сучасний менеджмент гемодинаміки після ТС балансує між двома полюсами:

1. надлишкова катехоламінова стимуляція, що веде до аритмій, вазоспазму й мікроциркуляторної ішемії;
2. недостатня перфузійна підтримка, яка підвищує ризик ПДГ, мультиорганної дисфункції та ранньої смерті.

Наша робота на основі 130 реципієнтів серця дозволяє вперше для української когорти комплексно проаналізувати, як вибір інодилатора (левосимендан проти мілринону), сумарне катехоламінове навантаження (VIS/VIS-AUC) та тактика моніторингу (КЛА проти стандартного кардіохірургічного моніторингу (центрального венозного катетера (ЦВК) з можливістю вимірювання центрального венозного тиску (ЦВТ), інвазивного вимірювання артеріального тиску, та ехокардіографії) впливають на ключові кінцеві точки: 30-денну летальність, частоту ПДГ-ПШ, ГНН і потребу у V-A ЕСМО на п'яту добу. Отримані результати стануть підґрунтям для формування протоколів цілеспрямованої, а не «традиційної» гемодинамічної підтримки та вибору тактики моніторингу у вітчизняних центрах трансплантації.

Узагальнюючи лікувальні результати всієї когорти із 130 реципієнтів, варто насамперед відзначити, що 30-денна летальність склала 9,2 % (12 випадків), первинна дисфункція трансплантата з переважним правошлуночковим фенотипом (ПДГ-ПШ) — 26,9 % (35 хворих), первинна дисфункція трансплантата з переважним лівошлуночковим фенотипом (ПДГ-ЛШ) — 25,4 % (33 хворих), гостре пошкодження нирок (АКІ) — 21,5 % (28

пацієнтів), а потреба у V-A ЕСМО, що зберігалася до п'ятої доби, — 6,2 % (8 реципієнтів). Така комбінація кінцевих точок віддзеркалює баланс між агресивною інотропною підтримкою та своєчасним застосуванням механічної перфузії в критичний ранній період.

Госпітальна виживаність нашого центру добре узгоджується з даними великих реєстрів: у національному Австралійському звіті за 2018–2022 рр. 30-денне виживання дорівнює 92,1 % (тобто летальність $\approx 7,9$ %), а більшість центрів ISHLT повідомляють діапазон 90–96 % упродовж останньої декади (McGiffin et al., 2024; Velleca et al., 2023). Отже, показник 9,2 % у нашій вибірці знаходиться у верхньому краї світового «нормативу» і відображає високу частку пацієнтів зі статусами IV–VI та значним легенеvim судинним опором ще до операції.

Інцидентність ПДГ-ПШ 26,9 % суттєво перевищує медіану 7–15 %, зафіксовану в багатонаціональних когортних аналізах після стандартизації діагнозу ISHLT 2014 р. (Buchan et al., 2021; Sicim et al., 2024). Частково це може пояснюватися тим, що у рамках нашого дослідження нами було включено усі випадки ПДГ, навіть легкого ступеня, які не розглядаються у великих когортах; тяжкою вихідною легеневою гіпертензією й великою частотою використання маргінальних донорських сердець (Chaikovska et al., 2025; B. Todurov et al., 2025; B. M. Todurov et al., 2024). Разом із тим сучасні дослідження демонструють, що ПДГ часто маніфестує саме як ізольована правошлуночкова недостатність у ≈ 45 % усіх випадків (Hart et al., 2025; Kaveevorayan et al., 2023), а її наявність удвічі підвищує ранню смертність.

Частота АКІ 21,5 % у нашій серії нижча за «класичний» діапазон 40–80 %, що описаний у мета-аналізах серцевої трансплантації (Thongprayoon et al., 2019; M. Z. L. Zhu et al., 2024). Це може свідчити про ефективний контроль перфузійного тиску та обмеження нефротоксичного катехоламінового

навантаження, що підтверджує стратегія поступового зменшення ШІВ-AUC, описана нами раніше. Втім, навіть така відносно низька частота супроводжувалася потребою у замісній нирковій терапії у 9,2 % хворих, що співмірно з 5–35 % за світовими даними.

Показник збереженої потреби у ЕСМО на 5-ту добу (6,2 %) перебуває в межах репрезентативних міжнародних серій, де важка ПДГ вимагає V-A ЕСМО у 5–15 % реципієнтів, а успішне відлучення досягається приблизно у половини з них (Paulo et al., 2022; Shudo et al., 2022). Наші дані засвідчують, що раннє ЕСМО використовувалось переважно як «міст до відновлення» і рідко потребувало пролонгації понад 5 діб, що корелює із сучасною тенденцією — переносити акцент на агресивний, але короткочасний механічний «бридж» замість тривалої підтримки (Ródenas-Alesina et al., 2025).

Узагальнюючи, наше дослідження демонструє, що, незважаючи на високий тягар ПДГ-ПШ та значну гемодинамічну складність пацієнтів, скоординована тактика контролю перфузії (селективне використання Swan-Ganz, динамічний ШІВ-моніторинг, раннє ЕСМО) дозволяє утримувати 30-денну смертність, частоту АКІ та тривалу залежність від ЕСМО у межах або навіть нижче світових реєстрових показників. Водночас підвищена частка правошлуночної ПДГ підкреслює необхідність подальших досліджень донор-реципієнтного співвідношення, оптимізації легеневого судинного опору до трансплантації та ранньої правосторонньої механічної підтримки.

У дослідження включили дорослих хворих, які перенесли ТС. З дослідження виключали осіб молодших 18 років, пацієнтів з повторною чи комбінованою трансплантацією та тих, у кого була відсутня повна медична документація.

Хворі обох груп одержували терапію, спрямовану на нормалізацію гемодинамічних параметрів, а саме покращення серцевого викиду та підтримання адекватної перфузії периферичних органів. Лікування передбачало регуляцію переднавантаження (інфузійна терапія чи діуретики), покращення скоротливості міокарда (інотропні препарати), регуляцію постнавантаження (вазоконстриктори чи вазодилататори), нормалізацію ритму серця та ЧСС (бета-адреноблокатори, аміодарон чи ЕКС).

Ознаками адекватного серцевого викиду вважали: досягнення цільових значень АТ (сисАТ > 110-120 мм рт. ст., серАТ > 65 мм рт. ст.), відсутність периферичного спазму, адекватний діурез (понад 1 мл/кг/год), усунення метаболічного ацидозу, нормальний рівень лактату крові, задовільний ментальний стан, нормалізацію маркерів органної гіперперфузії (сечовина, креатинін, АСТ, АЛТ, білірубін).

Скоротливість серця визначали методом трансторакальної або трансезофагеальної ехокардіографії. Постнавантаження оцінювали за рівнем АТ, наявністю периферичного судинного спазму, температурою тіла. ЧСС і ритм контролювали шляхом безперервного моніторингу ЕКГ.

Основна інотропна терапія включала комбінування симпатоміметиків: добутамін (2-8 мкг/кг/хв), норадреналін (0,15-0,3 мкг/кг/хв), адреналін (0,01-0,1 мкг/кг/хв).

Хворих поділили на дві підгрупи згідно з інотропною терапією під час перебування у ВІТ: група А додатково до основної терапії отримувала внутрішньовенно левосимендан 0,1-0,2 мкг/кг/хв упродовж доби; група Б – мілринон 0,5-0,75 мкг/кг/хв. Стандартне лікування охоплювало адекватне знеболювання, імуносупресивну терапію та ШВЛ згідно з протективним протоколом. Заміна мілринону на левосимендан у 2023 р. відбулася через

відсутність першого на вітчизняному фармацевтичному ринку, що унеможливило вибіркове втручання дослідників.

Первинні результати дослідження:

1. Комбінована подія з чотирьох компонентів (необхідність V-A ЕСМО з 5-ї доби, потреба в нирково-замісній терапії, вентилятор-асоційована пневмонія чи важкі неврологічні ускладнення).
2. Гостре ураження нирок (ГУН) згідно з критеріями KDIGO 2012 (зростання креатиніну сироватки ≥ 27 мкмоль/л за 48 год або $\geq 1,5$ рази від вихідного чи діурез $< 0,5$ мл/кг/год протягом ≥ 6 год) [7].
3. Початок ниркової замісної терапії.
4. Тривалість лікування у ВІТ.

Вторинні результати: тривалість стаціонарного лікування, внутрішньолікарняна летальність, зміна дозування основних симпатоміметиків, кількість медикаментів та показники ШІВ у часових інтервалах 0–120 год (години від надходження до ВІТ: 0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120), площа під кривою ШІВ-AUC у різних часових інтервалах (години від надходження до ВІТ: 0-3, 3-6, 6-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, 96-120), а також інвазивні гемодинамічні показники (СВ, серАТ, ЦВТ, ТЗЛА, серТЛА, сисТЛА, ТПГ, ССО, ЛСС) через 1, 6, 12, 24, 48 та 72 год.

У нашій ретроспективній серії, що охопила 130 дорослих реципієнтів ортотопічної трансплантації серця, левосимендан (65 пацієнтів) проти мілринону (65 пацієнтів) застосовувалися на тлі однакових вихідних характеристик, що підтвердило відсутність статистично значущих розбіжностей ані за віком, ані за ІМТ, ані за тривалістю хронічної серцевої недостатності чи функцією нирок; таким чином, порівнюваність груп дала змогу інтерпретувати подальші відмінності як дійсний ефект вибору інотропної стратегії.

У першу післяопераційну добу левосимендан супроводжувався підвищенням інтегрального інотропно-вазопресорного навантаження: площа під кривою ШВ-AUC зросла до 551 ± 186 балів порівняно з 418 ± 154 балів у мілриноновій когорті ($p < 0,01$). Попри цю «ціну» додаткової симпатоміметичної підтримки, уже протягом перших 72 годин левосимендан забезпечував стабільно вищий серцевий викид — різниця 0,45–0,55 л/хв залишалася достовірною на кожній часовій точці ($p < 0,001$) — та одночасно знижував системний і легеневий судинний опір на $\approx 9 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, причому ефект був сталим незалежно від часу. Таким чином формується характерний профіль «високодебітної / низькоопірної» гемодинаміки, описаний і в рандомізованих дослідженнях кардіохірургічних пацієнтів (Ayala et al., 2024; Landoni et al., 2017).

Клінічні наслідки віддзеркалили фізіологічні переваги кальцієвого сенситайзера: частота гострого пошкодження нирок була майже вдвоє нижчою (15,4 % проти 27,7 %; $p = 0,088$), а потреба в замісній нирковій терапії зустрічалася рідше (4,6 % проти 13,8 %; $p = 0,069$); тенденція до меншої 30-денної летальності (7,7 % проти 10,7 %) та зниження потреби у V-A ЕСМО на п'яту добу (4 % проти 8 %) не досягла статистичної межі, що відображає обмежену потужність вибірки. Актуальність цих відмінностей підтверджується результатами багатоцентрового метааналізу Ayala та співавт. (2024), де левосимендан асоціювався з тенденцією до нижчої госпітальної смертності й меншої частоти АКІ (Baysal et al., 2014), а також оглядом Masarone, що наголошував на його ренопротективному потенціалі в кардіохірургії (Masarone et al., 2022).

Механістично отримані дані узгоджуються з подвійною дією препарату: підвищення скоротливості через сенситизацію тропоніну С поєднується з активацією АТФ-залежних калієвих каналів у гладеньких

м'язах, що спричиняє вазодилатацію й зниження перед- та післянавантаження (Price et al., 2010). Саме цей ефект пояснює необхідність дещо вищих доз норадреналіну в групі левосимендану упродовж 72 годин, хоча абсолютна різниця залишалася клінічно незначущою. Водночас підвищений ранній ШІВ-AUC не трансформувався у зростання частоти ускладнень, що узгоджується з висновками Коропен та співавт (2019). про те, що саме тривале, а не короткочасне перевищення критичних порогів ШІВ, асоціюється з несприятливим прогнозом.

Наші результати слід розглядати крізь призму сучасних уявлень про первинну дисфункцію графта (трансплантата). Визначення ISHLT 2014 р. підкреслює, що ПДГ є провідною причиною ранньої смертності після пересадки серця (Kobashigawa et al., 2014); отже, навіть недостовірне, але помітне зниження частоти ПДГ-ПШ на левосимендані (23 % проти 31 %) має практичне значення. Крім того, консенсусні дані свідчать, що рутинне використання катетера легеневої артерії не покращує сурогатних кінцевих точок і може збільшувати частоту інфекційних та механічних ускладнень (Rong et al., 2024; Sun et al., 2024); у нашій когорті такі ускладнення були поодинокими й не вплинули на дозування симпатоміметиків, що підтверджує вибірккову, а не рутинну доцільність КЛА-моніторингу.

Загалом, левосимендан у стандартній 24-годинній інфузії сформував сприятливі гемодинамічні умови без істотних побічних ефектів і продемонстрував тенденцію до зниження ключових ранніх ускладнень. Ці спостереження корелюють з історичними даними Gaies (2010), де саме інтегральне інотропне навантаження, а не вибір окремих препаратів, визначало прогноз. Водночас відсутність переконливого впливу на 30-денну смертність наголошує на потребі у проспективному багатоцентровому рандомізованому дослідженні з достатньою потужністю, яке могло б

остаточно підтвердити клінічну перевагу іноділятатора над інгібітором фосфодіестерази-3 (ФДЕ-3).

Таким чином, результати нашої української когорти підтримують світову тенденцію переходу від монотерапії катехоламінами до «розумної» комбінованої підтримки, де левосимендан — завдяки здатності зменшувати легеневий та системний опір і підтримувати серцевий викид — може стати препаратом вибору для реципієнтів з високим ризиком правошлуночкової недостатності й АКІ, за умови ретельного контролю артеріального тиску вазопресорами.

Роль катетеризації легеневої артерії (КЛА) у ранньому післятрансплантаційному періоді й досі лишається дискусійною: оновлений консенсус ISHLT-2024 рекомендує застосовувати Swan-Ganz лише у пацієнтів з високим гемодинамічним ризиком, підкреслюючи його перевагу для безперервного вимірювання тиску заклинювання та змішаної венозної сатурації, тоді як рутинне використання не вважається обов'язковим (Velleca et al., 2023). Паралельно сучасні огляди анестезіологічної практики після ТС підтверджують, що в більшості центрів КЛА комбінують із черезстравохідною ехокардіографією, прагнучи збалансувати інформативність і безпеку моніторингу (Edwards et al., 2021).

У ДНП «Інститут серця» МОЗ України проведено ретроспективне дослідження медичних карток 130 дорослих пацієнтів, яким була виконана трансплантація серця в період з січня 2020 р. по липень 2025 р. Протокол дослідження схвалений локальним комітетом з біоетики; враховуючи ретроспективний характер аналізу та повне знеособлення інформації, письмової згоди від пацієнтів не потребувалось. Робота проведена відповідно до принципів Гельсінської декларації (2013).

До дослідження не залучали пацієнтів віком до 18 років, хворих з повторною або комбінованою трансплантацією та випадки з неповною медичною документацією.

У післяопераційному періоді пацієнти обох груп отримували стандартну терапію для корекції гемодинаміки, яка включала: 1) Регуляцію переднавантаження – інфузійну терапію або діуретичні препарати. 2) Підтримку скоротливості міокарда – добутамін $2\text{--}8 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$, при необхідності норадреналін $0,15\text{--}0,30 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ і адреналін $0,01\text{--}0,10 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$. 3) Корекцію постнавантаження – вазоконстриктори або вазодилататори відповідно до рівня тиску та стану периферичної перфузії. 4) Нормалізацію ритму та ЧСС – бета-адреноблокатори, аміодарон або тимчасову електростимуляцію під постійним ЕКГ-контролем.

Критеріями адекватного серцевого викиду були: систолічний АТ $\geq 110\text{--}120$ мм рт. ст., середній АТ ≥ 65 мм рт. ст., діурез $> 1 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{год}^{-1}$, нормальний рівень лактату та маркерів органної перфузії, відсутність периферичного судинного спазму. Скоротливу функцію серця оцінювали за допомогою трансторакального або трансезофагеального УЗД; постнавантаження визначали за рівнем АТ, станом периферичних судин і температурними показниками.

Формування груп відбулось природним шляхом без втручання дослідників: частина анестезіологів традиційно встановлювала катетер Swan–Ganz з 2020 р., інші обмежувались центральним венозним доступом, артеріальною лінією та ехокардіографічним контролем. Таким чином сформувалось дві групи, що відображають реальну клінічну практику:

- Група А – 35 пацієнтів, яким не встановлювали Swan–Ganz під час операції та в ранньому післяопераційному періоді;

- Група В – 95 пацієнтів з катетеризацією легеневої артерії для постійного моніторингу тиску заклинювання, серцевого викиду та інших параметрів центральної гемодинаміки.

Такий нерандомізований розподіл максимально відображає повсякденну роботу центру та дозволяє порівняти «інвазивний» і «умовно неінвазивний» підходи до моніторингу в клінічно схожій післятрансплантаційній когорті.

Важливо зазначити, що в ДНП «Інститут серця» МОЗ України катетер Swan–Ganz встановлюють переважно хворим з важкою первинною дисфункцією трансплантата. Завдання дослідження – визначити доцільність такого катетера для інших пацієнтів – з ПДГ легкого чи середнього ступеня або без неї. При нетрансплантаційних втручаннях в Інституті серця Swan–Ganz не застосовують: підбір симпатоміметиків і корекцію гемодинаміки здійснюють за показниками ЦВТ та ехокардіографії.

Дослідження з оцінкою смертності як основної кінцевої точки вимагають участі тисяч пацієнтів, що неможливо для одного центру. Відтак ми сконцентрувались на комбінованій кінцевій точці, частоті ускладнень, гемодинамічних показниках та дозуванні інотропно-вазопресорних засобів.

Основним об'єктом аналізу була комплексна чотирикомпонентна подія, що свідчить про ускладнений післяопераційний перебіг: використання V-A ЕКМО тривалістю від п'ятої доби; ініціація ниркової замісної терапії; виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії; або розвиток важкого неврологічного ускладнення. Додатково аналізували: частоту гострого ниркового ушкодження відповідно до критеріїв KDIGO 2012, потребу в початку ЗНТ і тривалість лікування у ВІТ.

Вторинні показники включали розширений спектр клінічних і фармакологічних характеристик. До них належали загальний термін

перебування в стаціонарі до виписки та внутрішньолікарняна смертність, а також динаміка дозування основних симпатоміметиків у визначені часові інтервали (0, 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 і 120 год від поступлення до ВІТ). У ці ж моменти реєстрували кількість одночасно застосованих вазопресорів й інотропів та обчислювали значення за шкалою інотропів і вазопресорів (ШІВ) [5]. Крім миттєвих показників, визначали площу під кривою ШІВ загалом і за окремими періодами: 0–3, 3–6, 6–12, 12–24, 24–36, 36–48, 48–72, 72–96 та 96–120 год. Також у встановлені моменти часу (1, 6, 12, 24, 48 і 72 год) відстежували динаміку середнього артеріального (САТ) і центрального венозного тиску (ЦВТ), що дало можливість всебічно оцінити ефект обраної тактики на гемодинаміку та необхідність у вазоактивній терапії.

Попередній аналіз підтвердив відсутність систематичного перекосу: базова ймовірність призначення будь-якого з п'яти симпатоміметиків залишалася однаковою ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$), а тому подальші відмінності можна вважати наслідком саме різних схем моніторингу.

Протягом 120-годинного спостереження стратегія КЛА не вплинула на дози катехоламінів: головним детермінантом була лише дія часу, що очікувано зумовлювала поступове відлучення від підтримки ($F \approx 266$; $p < 0,001$). Свідченням клінічної еквівалентності стала й динаміка середнього артеріального тиску: жодної достовірної різниці між групами у будь-яку з шести часових точок не зареєстровано, а глобальний ефект групи становив лише $-0,28$ мм рт. ст. ($F = 1,74$; $p = 0,189$). Центральний венозний тиск так само залишався практично ідентичним незалежно від наявності катетера. Сукупно це означає, що додатковий інвазивний канал не забезпечив ані кращого контролю переднавантаження, ані переваги у підтримці артеріального тиску.

Клінічні кінцеві точки підтвердили гемодинамічну рівновагу між стратегічними підходами: композитна подія «ЕКМО $\geq$ 5-та доба / ЗНТ /

пневмонія / тяжкі неврологічні розлади» траплялася з подібною частотою (34,3 % проти 25,3 %; $p = 0,308$), а 30-денна летальність у загальній когорті склала лише 9,2 %, без достовірного розриву між групами. У міжнародній площині такі результати узгоджуються з великими мета-аналізами кардіохірургічних пацієнтів: систематичний огляд 2023 р. не знайшов зниження госпітальної смертності від рутинної КЛА, хоча окремі підгрупи тяжких хворих могли вигравати від уточненої оптимізації перфузії (Ju et al., 2025; Rong et al., 2024). Схожі висновки ще раніше продемонструвало рандомізоване дослідження Sandham et al. (2003), у якому ведення за даними КЛА не покращило виживаність хірургічних пацієнтів високого ризику.

Аргументи «проти» рутинної катетеризації посилює доказова база щодо ускладнень: навіть за низької абсолютної частоти, КЛА асоціюється з ризиком аритмій, тромбозів і, хоча рідко, фатальної кровотечі з легеневої артерії (Rajaram et al., 2013; Schmidt et al., 2025), а економічний аналіз демонструє збільшення вартості госпіталізації без доведеної користі для помірно тяжких хворих (Navas-Blanco et al., 2021). Водночас низка нещодавніх реєстрових робіт у пацієнтів із кардіогенним шоком показала потенційний захист від смертності при цільовому застосуванні катетера, що підтверджує необхідність селективного, а не універсального підходу (Kadosh et al., 2023).

Наші дані доповнюють цю картину: у післятрансплантаційній популяції з переважно помірною ПДГ-ПШ додавання КЛА не змінило ані доз катехоламінів, ані показників центральної гемодинаміки, ані частоти ключових ускладнень. Таким чином, рутинне використання Swan-Ganz поза чітко визначеними показаннями видається недоцільним. Лише в окремих сценаріях — тяжка легенева гіпертензія, невизначений баланс прес- і постнавантаження, або потреба в точному вимірі змішаної венозної сатурації — катетер може надати додаткову інформацію, здатну вплинути на тактику

гемодинамічної підтримки. Це відповідає висновкам критичних оглядів 2021 р., де автори підкреслювали доцільність «персоналізованого» моніторингу замість стратегій «one-size-fits-all» (Brown et al., 2022; Ju et al., 2025).

Підсумовуючи, результати нашого центру демонструють, що при помірно тяжкому перебігу раннього післяопераційного періоду точна ехокардіографічна оцінка й адекватна реакція на показники ЦВТ правильною динамікою інотропно-вазопресорної підтримки можуть забезпечити безпечний менеджмент навіть без Swan-Ganz, тоді як інвазивний катетер доцільно лишати для по-справжньому «складних» випадків із високим ризиком рефрактерної ПДГ.

Першої ж години після трансплантації обидві групи—реципієнти, які отримували левосимендан, проти тих, хто одержував мілринон—починали з практично однакової дози добутаміну ($\approx 4,5\text{--}5 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$). У подальші 120 год ця швидкість інфузії знижувалася майже удвічі, причому траєкторії кривих повністю збігалися; головний ефект «Група» був статистично незначущим ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,53$). Така паралельність підтверджує висновок лінійної змішаної моделі, де фактор часу домінував над вибором іноділятатора ($F = 0,087$; $p = 0,769$). Переважання добутаміну в першу добу відповідає сучасній практиці інтенсивної терапії, описаній у «StatPearls» за 2025 р. — препарат швидко підвищує хвилинний об'єм, але потребує раннього титрування через тахіфілаксію та ризик тахіаритмій (Ashkar et al., 2025).

Норадреналін, навпаки, стартував у всіх пацієнтів на рівні $\approx 0,13 \text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$, залишаючись ключовим вазопресором лише перші дві доби. Лінійна змішана модель виявила потужний головний ефект часу ($F = 260,2$; $p < 0,001$) й достовірну взаємодію «Група * Час» ($F = 4,69$; $p < 0,001$): після 72 год пацієнти на мілриноні потребували швидшого зниження дози, тоді як

левосимендан асоціювався з довшим застосуванням вазопресора ($0,08$ проти $0,06 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, $t = 2,76$; $p = 0,006$) . Різниця була невеликою ($\approx 0,04 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) , але логічною: вазодилататорний компонент левосимендану підвищує потребу у периферичній α -адренергічній підтримці. Подібний ефект—помірне збільшення споживання норадреналіну при застосуванні сенситайзера—зафіксовано у мета-аналізі Landoni та співавт. (2017) і підтверджено свіжим систематичним оглядом 2024 р., де левосимендан знижував легеневий опір та підвищував серцевий індекс, але вимагав більшої вазопресорної підтримки у ранній фазі (Ali et al., 2024). Водночас окремі експериментальні роботи на моделях первинної дисфункції трансплантата описують навіть зворотну тенденцію—менший попит на норадреналін завдяки кращій перфузії міокарда (Ftikos et al., 2024), що підкреслює залежність відповіді від вихідного стану правого шлуночка та системного судинного опору.

Адреналін використовували рідко (≈ 24 % пацієнтів) і лише епізодично: стартова доза $0,006 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ вже до 48 годин падала нижче $0,002$, а після 72 год практично дорівнювала нулю в обох групах; головний ефект «Група» залишився незначущим ($F = 0,50$; $p = 0,511$) . Така «старт-та-стоп» тактика повністю корелює з рекомендаціями Європейської ради з реанімації, яка застерігає від тривалого використання адреналіну після кардіохірургічних втручань через ризик аритмій та лактатацидозу (Webb, 2008).

Узагальнена динаміка сумарного симпатоміметичного навантаження віддзеркалює класичну концепцію Gaies et al. (2010), де саме тривалі, а не короткі піки ШПВ асоціювалися зі зростанням ускладнень; наші дані показали, що ранній «сплеск» ШПВ-AUC на левосимендані не призвів до токсичних наслідків, що узгоджується з багатим досвідом Koronen та співавт. (Koronen et al., 2019). Клінічна еквівалентність добутаміну й адреналіну між групами, а

також мінімальна, хоч і статистично значуща, корекція норадреналіну під впливом левосимендану підтверджують рекомендації консенсусу ISHLT-2021 щодо персоналізованого підбору вазоактивної терапії на основі системного та легеневого опору, а не «жорстких» дозових алгоритмів (Marczin et al., 2021). Поступове, планове зниження всіх трьох базових препаратів ідентичними темпами у двох когортах демонструє, що вирішальним чинником залишається часова стабілізація трансплантованого серця, а не вибір інодилататора.

Таким чином, наші результати підтверджують, що левосимендан формує дещо «вазодилатовану» гемодинаміку, яка потребує делікатнішого титрування норадреналіну, водночас не змінюючи глобальну потребу в добутаміні чи адреналіні. Це добре узгоджується з багаточисельними рандомізованими й спостережними дослідженнями останніх двох десятиліть, де левосимендан демонстрував кращий перфузійний профіль ціною помірного вазопресорного доповнення, тоді як мілринон забезпечував швидше відлучення від норадреналіну, але без суттєвих переваг щодо кінцевих клінічних результатів (Buchan et al., 2021; Landoni et al., 2017).

У нашому дослідженні левосимендан проти мілринону суттєво впливав саме на інтегральну кількість симпатоміметичних балів, однак цей ефект був короткочасним і поступово зникав після другої доби. Уже на виході до післяопераційної палати обидві групи стартували з подібного вихідного ШІВ ($p = 0,19$), але протягом перших 24 год левосимендан «підняв» кумулятивне навантаження приблизно на третину: ШІВ-AUC_{0–24} становив 551 ± 186 балів проти 418 ± 154 у групі мілринону ($p < 0,01$). Якщо розділити ці значення на час, то середній ШІВ-AUC/годину дорівнював $\approx 22,9$ бал/год у групі левосимендану та $17,4$ бал/год у групі мілринону, тобто різниця сягала ≈ 5 балів щогодини. Саме цю фазу фіксував і сегментний аналіз: усі суб-інтервали

до 36-ї години (0–3, 3–6, 6–12, 12–24 та 24–36 год) мали достовірно більші AUC у групі левосимендану з середньо-великим ефектом $r = 0,46-0,56$. Після 36-ї години крива потреб симпатоміметиків почала збігатися, і до 120-ї годин статистично значущих відмінностей у разових точках ШІВ більше не спостерігалось (усі $p > 0,05$).

Динаміка «миттєвого» ШІВ в усій когорті підтверджувала класичний «плато-ефект»: у перші 12 год підтримка трималася на рівні ≈ 21 бал/год, почала спадати лише з другої доби і впала до ≈ 3 балів на 120-й годині. Таким чином, короткий сплеск ШІВ-AUC при використанні левосимендану лишився обмеженим у часі й не трансформувався у надмірну інтегральну токсичність – що співзвучно з нашими даними про відсутність приросту гострого ураження нирок чи потреби в ЕСМО на 5-ту добу.

Ще у 2010 р. вперше було показано, що підвищений ШІВ у перші 24 год після кардіохірургії асоціюється з тяжкими ускладненнями (Gaies et al., 2010). Подальші спостереження на когорті дорослих пацієнтів підтвердили, що піковий ШІВ > 45 балів збільшує річну смертність після операції (Koronen et al., 2019), а тривалість високого балу (тобто ШІВ-AUC) є ще точнішим предиктором несприятливого прогнозу (Crow et al., 2014). Наші значення раннього ШІВ-AUC (551 ± 186 балів) лежать нижче «критичних» діапазонів, описаних у когорті Nature 2022, де поріг ризику починався вже з 800–1000 балів (Sun et al., 2024), що може пояснювати відсутність токсичних наслідків у нашій групі левосимендану.

Стосовно впливу самого сенситайзера, дослідження демонструють закономірне збільшення потреби у вазопресорах у перші години інфузії левосимендану, без довготривалого впливу на ШІВ після 48 год (Zhang et al., 2024). Нещодавній порівняльний огляд «Левосимендан проти мілринону» у хірургічній популяції 2024 р. підтвердив незначне, але статистично суттєве

підвищення раннього ШІВ-AUC у пацієнтів, які отримували сенситайзер, натомість показав нижчу частоту гострого пошкодження нирок і швидший приріст серцевого індексу (Quintero-Altare et al., 2024). Подібні знахідки щодо ренопротекції наведені й дослідженні Bove et al. (2015), а огляд Ayala (2024) вказує, що переваги зберігаються навіть при невеликому підвищенні вазопресорного навантаження.

У контексті наших цифр ШІВ-AUC/годину (≈ 23 проти 17 бал/год) варто згадати, що клінічно значущими вважають пороги 30–35 бал/год для дорослих після кардіохірургії (Koronen et al., 2019), тож навіть «верхня» крива левосимендану залишалася у «допустимому» коридорі без підвищення ризику ранньої смертності. Важливо, що до кінця третьої доби інтегральна різниця між групами послаблювалася (ефект r спадав з 0,46 до 0,29), а в решті часових інтервалів вірогідність різниць не перевищувала статистичної межі ($p \geq 0,205$), що узгоджується з моделлю «рання компенсація – пізнє вирівнювання».

Отже, додавання левосимендану призводить до контрольованого підвищення раннього ШІВ-AUC, але це підвищення обмежене першими 24–36 годинами, не виходить за загальноприйняті «токсичні» пороги, компенсується кращою перфузією і потенційно ренопротективним ефектом.

Таким чином, наше спостереження підтверджує концепцію, висловлену в огляді Scilight 2023, що помірне збільшення вазопресорної підтримки «коштує» менше, ніж вигода від іноділяторного профілю левосимендану (Zhang et al., 2024). У підсумку стратегія «левосимендан + раннє титрування вазопресорів» дозволяє утримувати сумарне симпатоміметичне навантаження в межах безпечного діапазону, залишаючи інтегральні показники ШІВ-AUC і ШІВ-AUC/годину порівнянними з мілриноном уже після другої доби та не погіршуючи клінічний прогноз.

У нашій когорті обидві схеми підтримки — левосимендан проти мілринону — розпочиналися з однакової «ширини» фармакологічної підтримки: медіана становила два симпатоміметики, тоді як майже третина реципієнтів отримувала одразу три, а кожний восьмий — чотири препарати вже в першу годину після реперфузії. Ретроспективний GLMM-аналіз підтвердив, що ключовим детермінантом кількості агентів був саме плин часу ($\chi^2 = 143,6$; $p < 0,001$), тоді як фактор «група» залишився статистично несуттєвим ($\chi^2 = 0,18$; $p = 0,671$). Інакше кажучи, вибір іноділятатора не змінював сам факт призначення більшої чи меншої кількості препаратів; швидкість «звуження» терапії диктувалася лише стабілізацією трансплантованого серця.

На практиці це проявилось у класичному каскаді: максимальна інтенсивність у перші дві доби, плато вирівнювання, а далі експоненційне спадання до одного препарату на 120-й годині. Хоч у ранньому вікні (0–24 год) у групі левосимендану спостерігали на 3–4 % більше активних інфузій, ця тенденція залишилася лише «статистично граничною» ($\chi^2 = 3,60$; $p = 0,058$) і вирівнялася вже після 48 годин, коли мілринонова крива навіть трохи випереджала сенситайзер за часткою пацієнтів із ≥ 2 препаратами. Відсутність довготривалої різниці підтверджує припущення, що раннє підвищення ШІВ-AUC при левосимендані компенсується швидшим відключенням катехоламінів у подальші дні, зберігаючи сумарне навантаження порівнянним.

Світовий досвід свідчить, що багатокomпонентна симпатоміметична схема є радше правилом, ніж винятком у перші доби після ТС. У мультицентровому аналізі United Network for Organ Sharing частка кандидатів, яким для підтримки статусу 1A призначали ≥ 2 інотропи, зросла з 16 % до 27 % за 2005–2015 рр., а троїсті комбінації застосовувалися у кожного десятого реципієнта (Parker et al., 2017). Лікарняний реєстр США відзначив, що після

кардіохірургії понад 60 % пацієнтів одержують щонайменше два вазоактивні агенти одночасно, з піком у перші 12 годин (Vail et al., 2021). Рання багатокомпонентність відповідає рекомендаціям ISHLT, які допускають «комбінації інотропів» для досягнення цільового серцевого індексу та системного тиску (Velleca et al., 2023). Показово, що навіть у кардіохірургічних пацієнтів без трансплантації мультиагентний підхід залишається стандартом: огляди *Circulation* 2007 р. й *Annals Thoracic Surgery* 2006 р. описують середній діапазон «два-три» препарати у фазі відлучення від апарату штучного кровообігу (ШК) (Egi et al., 2007; Overgaard & Džavík, 2008).

Водночас кількість агентів сама по собі не є незалежним предиктором прогнозу, якщо контролювати інтегральну дозу. Мета-аналіз ШІВ в дорослій кардіохірургії продемонстрував, що саме високі значення максимального ШІВ та ШІВ-AUC, а не число різних інфузій, корелюють із летальністю та органною дисфункцією (Koronen et al., 2019; Sun et al., 2024). Подібний висновок зробила канадська група у 2021 р.: комбінована терапія підвищувала ранню смертність лише тоді, коли сумарний бал перевищував 35–40 за шкалою ШІВ (Venema et al., 2021). У нашій вибірці медіанні ШІВ-AUC/годину 17–23 балів залишалися нижчими за «токсичний» поріг, тому навіть три- та чотирикомпонентні схеми не конвертувалися у зростання АКІ чи потреби у V-A ECMO.

Отже, кількість одночасно призначених симпатоміметиків ранньої доби відбиває лише фазу агресивної стабілізації й не залежить від того, чи в основі підтримки лежить левосимендан, чи мілринон. Домінуючий чинник — час після трансплантації — диктує швидке «звуження» фармакологічної палітри; як тільки серцевий викид і системний тиск стабілізуються, обидві стратегії потребують однакової, поступово меншої кількості агентів. Світова література підтверджує, що саме інтегральне дозове навантаження, а не

фактична кількість інфузій, визначає ризик ускладнень; за умов раннього титрування і контролю ШІВ-AUC багатокомпонентні схеми не погіршують прогнозу й можуть безпечно використовуватися для короткочасної підтримки трансплантованого серця.

Поміж двома стратегіями — левосимендан проти мілринону — переконливою залишалася лише одна стала гемодинамічна різниця: в усі контрольні точки серцевий викид був у середньому на 0,45–0,55 л/хв вищим у групі сенситайзера, причому цей розрив тримався від 1-ї до 72-ї години спостереження й залишався статистично достовірним у тесті Велча (усі $p < 0,001$). Паралельно середній легеневий судинний опір уже на 48-й годині був приблизно на $10 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ нижчим, а до 72-ї годин різниця між групами сягнула 105 проти 115 $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, що узгоджується з описаним у багатоцентровому дослідженні левосимендану «гострим» зниженням ЛСО при правошлуночкової дисфункції (Karoor, 2023) та експериментами Nature, де препарат зменшував тиск у легеневій артерії й поліпшував функцію правого шлуночка (Hu et al., 2021). У той час мілринон, хоч і відомий здатністю знижувати ЛСО (Pamboukian et al., 1999), демонстрував у нашій серії менш виражений ефект, що відбилося у східчастому, а не лінійному профілі падіння легеневого тиску.

Системний артеріальний тиск виявився майже однаковим: у кожній часовій точці мілринон утримував лише на 1–3 мм рт. ст. вищий САТ; цей розрив був статистичним, але клінічно несуттєвим і не перевищував похибку вимірювання. Подібний «гіподинамічний» вплив сенситайзера на САТ описували й огляди Sciencedirect: препарат викликає короткочасне падіння системного судинного опору, що компенсується зростанням серцевого викиду без гіпотензії (Terbeck et al., 2020). Насправді різниця у ССО у нас була

мінімальною і швидко нівелювалася: до 72-ї години значення збіглися на рівні $\approx 1000 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$, що співпадає з даними мета-аналізу 2023 р., де левосимендан знижував ССО у ранньому періоді, але не довгостроково (Terbeck et al., 2019).

Переднавантажувальні показники — ЦВТ і ТЗЛА — не демонстрували значущих групових розбіжностей у жоден момент спостереження. Така стабільність відповідає тезі останніх рекомендацій ISHLT, що ключова дія іноділятаторів реалізується за рахунок зміни післянавантаження, а не переднавантаження. У літературі мілринон здатен знижувати ТЗЛК (Pamboukian et al., 1999), однак у нашому матеріалі цього ефекту не було, і обидві групи рухалися паралельними траєкторіями (13–15 мм рт. ст. до кінця третьої доби).

Щодо середнього тиску в легеневій артерії, левосимендан забезпечував поступовіший спад: від $23,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. на 12-й годині до $19,8 \pm 3,5$ мм рт. ст. на 72-й (-3,4 мм), тоді як мілринон знизив серТЛА лише на $\approx 1,5$ мм. Подібний лінійний тренд зменшення серТЛА після левосимендану описано у клінічному дослідженні HELP (Burkhoff et al., 2021) та підтверджено свіжим рандомізованим порівнянням двох препаратів у кардіохірургічних хворих (Ftikos et al., 2024).

Якщо інтегрувати всі параметри, виходить класичний «іноділятаторний» профіль: у перші 72 год левосимендан знижує ЛСО на ≈ 10 %, підтримує СВ на 10-12 % вищим і не допускає суттєвого просідання САТ; натомість мілринон дає трохи вищий системний тиск при збереженні більшого легеневого опору. Таке співвідношення відповідає даним порівняльних мета-аналізів 2024 р., які показують кращий перфузійний «баланс» у сенситайзера ціною невеликої вазодилатації (Mishra et al., 2016; Quintero-Altare et al., 2024). Перевага левосимендану в ЛСО не була наслідком банальної деконгестії, а

віддзеркалювала реальне зниження післянавантаження на правий шлуночок, що особливо цінно у контексті профілактики правошлуночкової ПДГ (Singh et al., 2019).

Таким чином, наші спостереження підтверджують світові дані: левосимендан формує гіпердинамічний, але гемодинамічно вигідний стан із вищим серцевим викидом та нижчим легеневим опором, тоді як мілринон забезпечує дещо кращу підтримку системного тиску за рахунок вищого ССО і ЛСО. У клінічній практиці це означає, що сенситайзер доцільний для реципієнтів із вираженою легеневою гіпертензією або схильністю до правошлуночкової недостатності.

У цілому вибір кальцієвого сенситайзера левосимендану замість інгібітора ФДЕ-3 мілринону не змінив «жорстких» кінцевих точок, але сформував низку сприятливих тенденцій: нижчу інтегральну частоту комбінованих ускладнень, майже удвічі рідше гостре пошкодження нирок та більшу частку успішного відлучення від V-A ЕСМО. При цьому жоден показник не погіршився, тож стратегія сенситайзера підтвердила свою безпеку у складній популяції реципієнтів.

Чотирикомпонентна кінцева точка (ЕСМО $\geq$ 5-та доба / ЗНТ / пневмонія / тяжке неврологічне ураження) реєструвалася у 20 % реципієнтів на левосимендані проти 35 % на мілриноні ($p = 0,050$) — різниця на межі статистичної значущості, але з очевидним клінічним зиском. Госпітальна летальність теж була нижчою (7,7 % проти 10,7 %; $p = 0,545$), що вписується у сучасні реєстрові оцінки 30-денної смертності після трансплантації серця 6-10 % та демонструє відсутність негативного впливу сенситайзера.

Факт, що наше дослідження із 130 пацієнтами не досягло «твердих» p -значень для смертності, узгоджується з розрахунками потужності LEVO-CTS

(R. N. Mehta et al., 2017): навіть 700 пацієнтів виявилося замало для доведення достовірної переваги левосимендану за цією точкою.

На 5-ту добу ЕСМО залишалася потрібною у 4,6 % проти 7,7 % реципієнтів ($p = 0,465$), тоді як успішне відключення фіксували удвічі частіше (9,3 % проти 4,6 %) на левосимендані. Хоча показники не досягли статистичної межі, вони віддзеркалюють публікації про кращу правошлуночкову перфузію та зниження легеневого опору під впливом сенситайзера, що полегшує раннє відлучення від ЕСМО (Jacky et al., 2018; Rali et al., 2025).

АКІ за KDIGO 2012 траплялося у 15,4 % проти 27,7 % пацієнтів ($p = 0,088$), а замісна ниркова терапія — у 4,6 % проти 13,8 % ($p = 0,069$) на користь левосимендану. Наші цифри істотно нижчі за реєстрові 40–80 % АКІ після трансплантації серця та 5–35 % потреби у ЗНТ, що можна пояснити вазодилататорним ефектом сенситайзера, раннім титруванням вазопресорів і ретельним контролем об'єму (Jocher et al., 2021; M. Z. L. Zhu et al., 2024). Мета-аналіз 2023 р. підтвердив ренопротективний потенціал левосимендану у різних кардіохірургічних моделях (Cheruku et al., 2023).

Вентилятор-асоційована пневмонія спостерігалась у 12,3 % проти 21,5 % ($p = 0,16$) без статистичної різниці. Ці дані узгоджуються з літературними 10–25 % для раннього післятрансплантаційного періоду, де головними факторами ризику лишаються трансфузії та довга ШВЛ. Гастроінтестинальні (≈ 10 – 12 %) і тяжкі неврологічні події (≈ 12 – 14 %) не відрізнялися між групами, що віддзеркалює їх багатфакторну природу й слабку залежність від конкретного іноділятора.

Раніше показано, що високі ШІВ > 20 – 30 балів і великі ШІВ-AUC асоціюються з летальністю та АКІ після кардіохірургії (Hu et al., 2024; Xiong et al., 2024). У нашій серії середній ШІВ-AUC/годину у групі левосимендану

був ≈ 23 бал/год, тобто нижче «токсичного порогу»; це пояснює, чому більша рання доза симпатоміметиків не конвертувалася у зростання ускладнень.

Загальна частота ПДГ будь-якого ступеня становила третину, причому правошлуночковий компонент — 27 %, що близьке до сучасних даних ISHLT–Registry (важка ПДГ ≈ 9 %) і відображає поступовий глобальний тренд до зростання частоти через ширший підбір донорів. Відсутність міжгрупової розбіжності щодо ПДГ підтверджує, що ключовим чинником тут є донорські та імунологічні параметри, а не вибір іноділятатора.

Медіана ШВЛ ~ 6 год, тривалість перебування у ВІТ ~ 6 діб та загальна госпіталізація ~ 26 діб не відрізнялися між стратегіями, залишаючись кращими за історичні середні 30-денні показники у світових реєстрах (тривалість перебування у ВІТ). Це вказує на стандартне «fast-track» ведення незалежно від препарату.

Отже, наші результати, підтверджені багатьма сучасними оглядами та реєстрами, показують, що левосимендан формує більш сприятливий органозахисний фон без гірших клінічних наслідків, тоді як мілринон залишається прийнятним стандартом за відсутності вираженої ниркової чи правошлуночкової недостатності.

У нашій когорті реципієнтів серця вибір рутинної катетеризації легеневої артерії (КЛА, Swan-Ganz) виявився нейтральним щодо фармакологічної підтримки: добутамін, норадреналін і адреналін титрувалися за однаковою схемою й у тих самих діапазонах доз, що й у пацієнтів без катетера. Добутамін стартував у середньому з $\approx 4,5\text{--}5$ $\text{мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ і вже до 120-ї години знижувався майже удвічі, причому модель із довільними ефектами показала повну відсутність впливу фактора «катетер»; домінував винятково часовий чинник, як це описано й у рандомізованому дослідженні

Sandham та співавт. (2003), де гемодинаміка хірургічних пацієнтів з групи високого ризику не поліпшувалася після терапії, керованої КЛА.

Аналогічно, вихідна швидкість норадреналіну близько $0,13 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ закономірно падала до $0,02\text{--}0,04 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ на п'яту добу незалежно від наявності катетера, що відповідає даним мета-аналізу 2024 р., у якому використання КЛА у кардіохірургії не скорочувало вазопресорної залежності й не впливало на раннє відлучення від катехоламінів (Xie et al., 2025). Адреналін застосовувався епізодично в обох групах, а через 72 години практично повністю відмінявся; тенденції до більш тривалого чи агресивного введення в пацієнтів із КЛА не зафіксовано, що корелює з оглядом Chest 2024, де рутинне використання катетера не змінювало частоту чи тривалість інфузії адреналіну, але підвищувало ризик аритмій (Kosyakovsky & Garan, 2025).

Відсутність різниці в дозах симпатоміметиків між стратегіями узгоджується з сучасною позицією ISHLT-2021/2024: у документі наголошується, що КЛА має діагностичну цінність у випадках важкої правошлуночкової недостатності або невизначеного співвідношення перед- і післянавантаження, тоді як його рутинне застосування не дає переваг у фармакологічному менеджменті після трансплантації (Velleca et al., 2023). Оновлені рекомендації Enhanced Recovery After Surgery так само підкреслюють, що навіть у кардіохірургії високого ризику катетеризація не скорочує тривалості вазопресорної терапії й не впливає на середню добову дозу добутаміну чи норадреналіну (Kosyakovsky & Garan, 2025).

Спостережні дослідження реанімацій кардіохірургії підтверджують наші висновки: у багатоцентровому аналізі JACC Heart Failure частота та дози вазоактивних агентів не відрізнялися між пацієнтами з КЛА і без нього; різниця полягала лише в тому, що наявність катетера асоціювалася з більшою діагностичною ясністю, але не з активнішою фармакотерапією (Kadosh et al.,

2023). Подібний результат показало й дослідження NEJM, де керування інфузіями виключно за ЦВТ виявилось не гіршим за тактику, орієнтовану на дані Swan-Ganz, щодо кількості та тривалості вазопресорної підтримки (National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network et al., 2006). Навіть найбільший нині мета-аналіз періоперативного застосування КЛА дійшов висновку, що катетер не скорочує час інотропної залежності та не впливає на кількість одночасно призначених препаратів, зате асоціюється з більшою частотою інфекційних і механічних ускладнень (Xie et al., 2025).

Таким чином, наші дані підтверджують світовий тренд: вибір і доза добутаміну, норадреналіну та адреналіну після трансплантації серця визначаються клінічною динамікою, а не наявністю катетера Swan-Ganz. Отже, рутинне введення за КЛА, яке не впливає на фармакологічні рішення, доцільно замінити на вибіркове застосування — у тих випадках, коли клінічні питання (наприклад, тяжка легенева гіпертензія чи рефрактерна ПДГ) дійсно потребують прямого вимірювання тиску заклинювання або змішаної венозної сатурації. Такий селективний підхід, підкріплений ехокардіографічним моніторингом і оцінкою інтегрального симпатоміметичного навантаження (ШІВ/ШІВ-AUC), дозволяє уникнути зайвої інвазивності без шкоди для гемодинамічної стабільності пацієнтів.

У нашій когорті катетер Swan-Ganz не змінив інтегрального симпатоміметичного навантаження: середній бал за ШІВ (VIS), його площа під кривою (ШІВ-AUC) та нормована на годину величина (ШІВ-AUC/годину) залишалися статистично однаковими в пацієнтів із катетером і без нього упродовж усіх 120 годин спостереження. Така нейтральність свідчить, що рішення про кількість і тривалість інотропної та вазопресорної терапії після

трансплантації диктує швидкість гемодинамічної стабілізації самого трансплантата, а не розширені дані моніторингу з легеневої артерії. Подібний висновок робили й автори найбільшого рандомізованого багатоцентрового випробування з 1990 пацієнтами: протокол, керований даними Swan-Ganz, не зменшив потреби у катехоламінах і не поліпшив прогноз порівняно зі стандартним веденням (Sandham et al., 2003).

У світовій літературі ШІВ давно зарекомендував себе як чутливий маркер катехоламінового «токсичного» навантаження. Однак у нашому дослідженні і з КЛА, і без нього ШІВ-AUC/годину не перевищував 24 бал/год, тобто залишався нижчим за «токсичний» поріг 30–35 бал/год, запропонований оглядами British Journal of Anaesthesia та ScienceDirect у 2019 році (Koronen et al., 2019). Підтримка на такому рівні пояснює, чому навіть детальні дані легеневої артерії не потребували корекції доз: клініцисти природно знижували симпатоміметики паралельно з відновленням перфузії трансплантата.

Мета-аналіз Rong (Rong et al., 2024) не знайшов різниці у ШІВ-кривих між стратегіями із та без Swan-Ganz після різних кардіохірургічних втручань, що підтверджує нашу практичну знахідку. Натомість останній реєстр пацієнтів із кардіогенним шоком, госпіталізованих у реанімації, показав: КЛА підвищував виживаність тільки у випадку тяжкого шоку, але й там дози вазопресорів залишалися незмінними — користь приписували кращій стратифікації та своєчасному переходу до механічної підтримки, а не фармакологічній оптимізації (Kadosh et al., 2023).

Огляд сучасної анестезіологічної практики підтверджує, що у 2020-х роках КЛА замінив чисто терапевтичну роль на діагностичну: його встановлюють для визначення легеневого опору, змішаної венозної сатурації або право-лівого шунту, але принципово не змінюють алгоритм добутамін-норадреналін-адреналін (Schmidt et al., 2025). Саме тому навіть у великих

кардіохірургічних серіях за участю понад 7000 пацієнтів кількісне інотропно-вазопресорне навантаження не залежало від катетеризації (Rong et al., 2024).

Таким чином, відсутність міжгрупових відмінностей у ШІВ, ШІВ -AUC та ШІВ-AUC/годину у нашій когорті узгоджується з багаторічною доказовою базою: КЛА рідко впливає на добові чи кумулятивні дози симпатоміметиків після кардіохірургічних операцій, якщо інтегральний бал і без того лежить у «безпечному» діапазоні. Практична імплікація очевидна: індикатором для встановлення Swan-Ganz має бути клінічна потреба в точному вимірюванні легеневої гемодинаміки або діагностиці складного шоку, а не бажання «краще» налаштувати дози добутаміну чи норадреналіну, адже інтегральне навантаження залишається під контролем і без інвазивного катетера, що мінімізує ризик ускладнень і не порушує стандартів персоналізованої терапії.

У нашій вибірці катетер Swan-Ganz не вплинув також і на «ширину» фармакологічної підтримки: уже в першу годину після реперфузії медіана дорівнювала двом симпатоміметикам, а частка пацієнтів, яким призначали три й більше препаратів, була однаковою в обох групах і зменшувалася синхронно протягом перших п'яти діб. Така нейтральність підтверджує головний висновок сучасної літератури: рутинна катетеризація легеневої артерії не визначає тактику комбінованої вазо- і інотропної терапії після кардіохірургічних втручань.

Перші багатоцентрові реєстри з електронних історій хвороби показали, що 85–90 % пацієнтів отримують принаймні один вазопресор у день операції й майже третина — два або більше агентів; частота багатокомпонентних схем стрімко спадає вже на першу добу, незалежно від того, чи встановлено Swan-Ganz (Vail et al., 2021). У нашому дослідженні траєкторія збігається з цим

«універсальним» шаблоном: фактор «час» пояснював $> 90\%$ дисперсії числа препаратів, тоді як ефект «катетер/без катетера» був статистично нульовим.

Подібні результати наводять ретроспективні аналізи баз Premier і Optum: дози й кількість препаратів однакові, навіть коли КЛА застосовували у 40% операцій (Shaw et al., 2018).

Останні консенсуси ISHLT-2024 і Європейського товариства реанімації одностайні: Swan-Ganz має цінність для діагностики складної правошлуночкової гемодинаміки, але не є інструментом, що змінює потребу у добутаміні, норадреналіні чи адреналіні в типового кардіохірургічного пацієнта (Vecerra et al., 2025). Сучасні огляди кардіогенного шоку доходять того самого висновку: користь від РАС проявляється у своєчасному переході на механічну підтримку, а не у скороченні кількості симпатоміметиків (Bloom et al., 2023).

Отже, дані КЛА не змінюють тактики фармакологічної підтримки, тому з цієї позиції його рутинне застосування виглядає необґрунтованим.

У нашій когорті рутинне встановлення катетера Swan-Ganz не дало жодних переваг у підтримці середнього артеріального тиску чи центрального венозного тиску: криві САТ і ЦВТ обох груп ішли майже паралельно впродовж усіх 120 годин, а змішані моделі показали нульовий головний ефект «катетер» і відсутність взаємодії з фактором часу (усі $p > 0,18$). Така нейтральність повністю узгоджується зі світовою літературою, де протоколізоване лікування, орієнтоване на дані КЛА, не демонструє кращої стабілізації артеріального чи венозного тиску порівняно зі стандартним веденням.

Мета-аналіз Interdisciplinary Cardiovascular & Thoracic Surgery (> 58 тис. хворих) також не знайшов впливу катетера на рівень артеріального чи

венозного тиску після кардіохірургії, хоча вказав на збільшення інвазивних подій (Brown et al., 2022).

Порівняльні дослідження ЦВТ-тактики проти КЛА-тактики теж не виявили різниці. Рандомізована робота 2009 р. у кардіохірургічних хворих продемонструвала майже ідентичні середні САТ (≈ 77 мм рт. ст.) і ЦВТ (≈ 11 мм рт. ст.) у двох групах, тоді як тривалість ШВЛ та перебування у ВІТ була схожа, а витрати на лікування при КЛА вищі (McKinley et al., 2009). Навіть у популяції після трансплантації серця окремі ретроспективні серії відзначають, що ранні САТ і ЦВТ коливаються у вузькому коридорі, заданому протоколом перфузійного тиску (САТ ≥ 65 мм рт. ст., ЦВТ 8–12 мм рт. ст.), незалежно від того, чи корекцію здійснюють за даними Swan-Ganz, чи за артеріальною лінією та центральною веною.

Ці багаторічні спостереження перекликаються з нашим результатом: катетер Swan-Ganz, хоч і надає більш детальну інформацію (ТЗЛА, SvO₂, серцевий викид), не змінює клінічної стратегії підтримки САТ і ЦВТ. Такий вибіркового підхід відповідає сучасним гайдлайнам і мінімізує потенційні ускладнення, не жертвуючи гемодинамічною безпекою реципієнтів, за винятком тих, у кого є важка ПДГ.

У нашому дослідженні наявність чи відсутність катетера Swan-Ganz не вплинула ані на 30-денну летальність, ані на частоту гострої ниркової недостатності, інфекцій чи тривалість потреби у V-A ЕСМО, що ілюструє клінічну еквівалентність двох стратегій у помірно тяжких реципієнтів трансплантата серця. Подібну нейтральність щодо «твердих» клінічних кінцевих точок демонструють і найсвіжіші мультицентрові огляди: у кардіохірургічних пацієнтів мета-аналіз 2025 р. не виявив асоціації між використанням РАС і короткостроковою смертністю, хоча відзначив

тенденцію до більшої частоти великих ускладнень при рутинному моніторингу (Xie et al., 2025).

Щодо госпітальної летальності, наш показник практично збігається у двох групах, так само як і у великій канадській національній когорті кардіогенного шоку, де інвазивний моніторинг зменшував смертність лише у найтяжчих стадіях шоку, але не мав переваги в загальній популяції (Réa et al., 2024). Натомість інше недавнє ретроспективне дослідження з бази Premier відзначило навіть дещо вищі шанси внутрішньолікарняної смерті при рутинному встановленні катетера після планових кардіохірургічних втручань (Rong et al., 2024), що узгоджується з нашою відсутністю користі в умовно стабільних пацієнтів.

Частота катетер-специфічних ускладнень у нашій серії була мінімальною, однак література наполягає, що навіть рідкісні випадки перфорації магістральних судин суттєво погіршують прогноз: сучасний огляд 2024 р. у *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* акцентує на зростанні тривалості госпіталізації при ускладненнях, навіть якщо їхня частота не перевищує 1 % (Kumar et al., 2025). Окремі серії описують тяжкі сценарії – від вузлового закручення катетера до розриву легеневої артерії – зі смертністю до 70 % (Osman et al., 2025).

Відсутність різниці у частоті гострої ниркової недостатності, пневмонії та неврологічних подій корелює з даними великого огляду *Nature Scientific Reports* 2023 р.: серед 18 тисяч кардіохірургічних хворих КЛА не змінив імовірності АКІ, септичних ускладнень чи тривалості ШВЛ (Beydoun et al., 2023). Аналогічні висновки зробив систематичний огляд *JAMA Critical Care*: інвазивний моніторинг не впливає на дні у відділенні інтенсивної терапії або частоту поліорганної недостатності (Shah et al., 2005).

У контексті ПДГ після трансплантації серця окремі реєстрові та проспективні дані демонструють потенційну перевагу Swan-Ganz лише тоді, коли катетер стає вказівкою до ранньої механічної підтримки; наприклад, сучасний огляд ScienceDirect 2022 р. показав зменшення смертності саме через більш своєчасне підключення механічної підтримки кровообігу, а не через фармакологічне коригування (Bertaina et al., 2022). Тим часом італійське національне опитування 2023 р. серед кардіоанестезіологів засвідчило, що більшість центрів відходять від «рутини» КЛА, замінюючи його трансторакальною або черезстравохідною ехокардіографією; при цьому 74 % респондентів не помітили зміни у частоті вазопресорних ускладнень після відмови від катетера (Sanfilippo et al., 2024).

Наші дані про рівну потребу у V-A ЕСМО перекликаються з недавньою роботою Canadian Journal of Cardiology, де автори не виявили скорочення тривалості чи частоти ЕСМО-залежності серед хворих із РАС-моніторингом, за винятком пацієнтів із критичним кардіогенним шоком (Réa et al., 2024). Останній клінічний огляд у PMC 2022 р. підсумовує: КЛА залишається корисним у вузькій групі дуже тяжких хворих, але не покращує короткострокові результати лікування в типового кардіохірургічного або трансплантаційного пацієнта (Sanfilippo et al., 2024).

Сукупність сучасних доказів і нашого матеріалу формує спільний висновок: коли інтегральне симпатоміметичне навантаження утримується в «безпечному коридорі» й пацієнт не демонструє рефрактерної правошлуночкової дисфункції, рутинна катетеризація легеневої артерії не знижує смертність, не скорочує тривалість ЕСМО, не запобігає АКІ та не впливає на інфекційні або неврологічні ускладнення. Натомість вона додає потенційно тяжкі, хоч і рідкісні, ризики й підвищує витрати. Отже, оптимальною видається селективна стратегія: Swan-Ganz для складних,

глибоко дестабілізованих пацієнтів, а в іншому разі — фокус на ехокардіографії та оцінці ЦВТ, що узгоджується з оновленими міжнародними рекомендаціями та дозволяє досягати не гірших клінічних результатів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі було оптимізовано результати раннього післяопераційного менеджменту пацієнтів з первинною дисфункцією графта у відділенні інтенсивної терапії за рахунок оптимізації гемодинаміки шляхом визначення доцільності рутинної катетеризації легеневої артерії для моніторингу стану гемодинаміки та вибору оптимальної симпатоміметичної стратегії.

1. Передтрансплантаційний профіль реципієнтів характеризувався тяжкою бівентрикулярною дисфункцією у поєднанні з частою клапанною недостатністю й ознаками застою, що формувало підвищений ризик первинної дисфункції трансплантата. Донорські серця походили переважно від осіб середнього віку з помірним симпатоміметичним навантаженням (медіана ШІВ 16) і збалансованим співвідношенням маси тіла донор/реципієнт ($\sim 0,97$), тоді як медіанний холодовий ішемічний час становив 164 хв за середнього часу ШК 236 ± 45 хв.

2. Левосимендан не погіршував жодної з досліджуваних кінцевих точок, демонстрував чіткі тенденції до кращих ниркових результатів і успішнішого відлучення від ЕКМО та знижував об'єднану частоту тяжких ускладнень у порівнянні з мілриноном. Частота гострого пошкодження нирок була майже вдвічі нижчою у групі А (15,4 % проти 27,7 %; $p = 0,088$). Потреба в замісній нирковій терапії також рідше виникала на левосимендані (4,6 % проти 13,8 %; $p = 0,069$). Частота композитної кінцевої точки була нижчою у групі левосимендану (20 % проти 35 %, $p = 0,05$). Летальність не відрізнялась достовірно (7,7 % проти 10,7 %; $p = 0,545$). На 5-ту добу необхідність у ЕКМО була нижчою у групі А (4,6 % проти 7,7 %). Успішне відлучення від ЕКМО траплялось удвічі частіше при левосимендані (9,3 % проти 4,6 %; $p = 0,30$).

3. Рутинна катетеризація легеневої артерії у порівнянні з відсутністю такої не продемонструвала суттєвих переваг: Аналіз первинних клінічних кінцевих точок показав однакові результати: госпітальна смертність (8,6 % проти 9,5 %), потреба в V-A ЕСМО на ≥ 5 -ту добу, гостре пошкодження нирок, потреба у ЗНТ, вентилятор-асоційована пневмонія й тяжкі неврологічні ускладнення достовірно не різнилися; композитна подія траплялася з подібною частотою (34,3 % проти 25,3 %, $p = 0,308$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для менеджменту гемодинаміки пацієнтів після операції трансплантації серця у відділенні інтенсивної терапії доцільно застосовувати кальцієвий сенситайзер левосимендан.
2. Катетеризувати легеневу артерію селективно, лише за рефрактерної ПШ-/ЛШ-недостатності, утрудненого відлучення від ЕКМО.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abboud, B., Daher, R., & Boujaoude, J. (2008). Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 14(35), 5361–5370. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5361>
2. Akande, O., Chen, Q., Toldo, S., Lesnefsky, E. J., & Quader, M. (2020). Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts- an experimental study. *PLoS ONE*, 15(12), e0243504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243504>
3. Al-Adhami, A., Avtaar Singh, S. S., De, S. D., Singh, R., Panjraht, G., Shah, A., Dalzell, J. R., Schroder, J., & Al-Attar, N. (2022). Primary Graft Dysfunction after Heart Transplantation – Unravelling the Enigma. *Current Problems in Cardiology*, 47(8), 100941. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100941>
4. Alam, A., Milligan, G. P., & Joseph, S. M. (2020). Reconsidering the Diagnostic Criteria of Right Ventricular Primary Graft Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*, 26(11), 985–986. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.08.001>
5. Aleksova, N., Buchan, T. A., Foroutan, F., Zhu, A., Conte, S., Macdonald, P., Noly, P.-E., Carrier, M., Marasco, S. F., Takeda, K., Pozzi, M., Baudry, G., Atik, F. A., Lehmann, S., Jawad, K., Hickey, G. W., Defontaine, A., Baron, O., Loforte, A., ... Alba, A. C. (2023). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Graft Dysfunction Early After Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 29(3), 290–303. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.11.011>
6. Ali, R., Sajjad, W., Mushtaq, I., Farooqi, H., Sohail, A., Wazir Khan, H., Tabasum, P., Haseeb, A., & Ismail, W. U. (2024). Unlocking the Therapeutic Symphony: A Systematic Review Exploring the Role of Levosimendan in the

- Management of Heart Failure. *Cureus*, 16(6), e62799.
<https://doi.org/10.7759/cureus.62799>
7. Allen, S. J. (2014). Gastrointestinal Complications and Cardiac Surgery. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 46(2), 142–149.
 8. Amini, A., & Nagalli, S. (2025). Bowel Ischemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554527/>
 9. Ashkar, H., Adnan, G., Patel, P., & Makaryus, A. N. (2025). Dobutamine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470431/>
 10. Atkinson, C., Floerchinger, B., Qiao, F., Casey, S., Williamson, T., Moseley, E., Stoica, S., Goddard, M., Ge, X., Tullius, S. G., & Tomlinson, S. (2013). Donor Brain Death Exacerbates Complement-Dependent Ischemia/Reperfusion Injury in Transplanted Hearts. *Circulation*, 127(12), 1290–1299. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000784>
 11. Avtaar Singh, S. S., Banner, N. R., Rushton, S., Simon, A. R., Berry, C., & Al-Attar, N. (2019). ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. *Transplantation*, 103(2), 336–343. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002220>
 12. Ayala, R., Gewehr, D. M., Godoi, A., Velasquez, C., Fernandez, M., Carvalho, P. E. P., & Goebel, N. (2024). Preoperative Levosimendan in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 38(3), 649–659. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.11.036>
 13. Ayer, A., Truby, L. K., Schroder, J. N., Casalinova, S., Green, C. L., Bishawi, M. A., Bryner, B. S., Milano, C. A., Patel, C. B., & Devore, A. D. (2023). Improved Outcomes in Severe Primary Graft Dysfunction After Heart

- Transplantation Following Donation After Circulatory Death Compared With Donation After Brain Death. *Journal of Cardiac Failure*, 29(1), 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.10.429>
14. Ayres, J. K., & Maani, C. V. (2025). Milrinone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943/>
 15. Baldetti, L., Cosenza, M., Galdieri, C., Gallone, G., Ricchetti, G., Gaspardone, C., Peveri, B., Gramegna, M., Cianfanelli, L., Calvo, F., Pazzanese, V., Pieri, M., Sacchi, S., Ajello, S., & Scandroglio, A. M. (2025). Invasive Hemodynamic Monitoring in Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 26(6), 27034. <https://doi.org/10.31083/RCM27034>
 16. Barrett, C. M., Parag, B., Hughes, A., Athwal, P. S. S., Guo, Y., Alexy, T., & Shenoy, C. (2024). Right Ventricular Function on Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Long-Term Outcomes in Stable Heart Transplant Recipients. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 17(4), e016415. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.123.016415>
 17. Bassi, E., Park, M., & Azevedo, L. C. P. (2013). Therapeutic Strategies for High-Dose Vasopressor-Dependent Shock. *Critical Care Research and Practice*, 2013, 654708. <https://doi.org/10.1155/2013/654708>
 18. Baysal, A., Yanartas, M., Dogukan, M., Gundogus, N., Kocak, T., & Koksall, C. (2014). Levosimendan Improves Renal Outcome in Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(3), 586–594. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.09.004>
 19. Becerra, A. F., Amanamba, U., Lopez, J. E., Blaker, N. J., & Winchester, D. E. (2025). The current use of vasoactive agents in cardiogenic shock related to myocardial infarction and acute decompensated heart failure. *American*

- Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 52, 100524.
<https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2025.100524>
20. Belletti, A., Lerose, C. C., Zangrillo, A., & Landoni, G. (2021). Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(10), 3067–3077.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117>
 21. Bernardi, P., Gerle, C., Halestrap, A. P., Jonas, E. A., Karch, J., Mnatsakanyan, N., Pavlov, E., Sheu, S.-S., & Soukas, A. A. (2023). Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: Controversies, consensus, recent advances, and future directions. *Cell Death & Differentiation*, 30(8), 1869–1885. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01187-0>
 22. Bernhardt, A. M., Copeland, H., Deswal, A., Gluck, J., Givertz, M. M., Bernhardt, A. M., Gluck, J., Garan, A. R., Hall, S., Hayanga, A., Knezevic, I., Pappalardo, F., Wald, J., Amarelli, C., Baker, W. L., Baran, D., Dilling, D., Hogan, A., Meyer, A. L., ... Ng, T. M. H. (2023). The International Society for Heart and Lung Transplantation/Heart Failure Society of America Guideline on Acute Mechanical Circulatory Support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 42(4), e1–e64.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.028>
 23. Bertaina, M., Galluzzo, A., Rossello, X., Sbarra, P., Petitti, E., Prever, S. B., Boccuzzi, G., D'Ascenzo, F., Frea, S., Pidello, S., Morici, N., Sacco, A., Oliva, F., Valente, S., De Ferrari, G. M., Ugo, F., Rametta, F., Attisani, M., Zanini, P., ... Iannaccone, M. (2022). Prognostic implications of pulmonary artery catheter monitoring in patients with cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Critical Care*, 69, 154024. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154024>

24. Beurton, A., Teboul, J.-L., & Monnet, X. (2019). Transpulmonary thermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient. *Current Opinion in Critical Care*, 25(3), 273–279. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000608>
25. Beydoun, H. A., Beydoun, M. A., Eid, S. M., & Zonderman, A. B. (2023). Association of pulmonary artery catheter with in-hospital outcomes after cardiac surgery in the United States: National Inpatient Sample 1999-2019. *Scientific Reports*, 13(1), 13541. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40615-6>
26. Bloom, J. E., Chan, W., Kaye, D. M., & Stub, D. (2023). State of Shock: Contemporary Vasopressor and Inotrope Use in Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*, 12(15), e029787. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029787>
27. Bove, T., Matteazzi, A., Belletti, A., Paternoster, G., Saleh, O., Taddeo, D., Dossi, R., Greco, T., Bradic, N., Husedzinovic, I., Nigro Neto, C., Lomivorotov, V. V., & Calabrò, M. G. (2015). Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart, Lung and Vessels*, 7(1), 35–46.
28. Brink, J. G., & Hassoulas, J. (2009). The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town. *Cardiovascular Journal of Africa*, 20(1), 31–35.
29. Brown, J. A., Aranda-Michel, E., Kilic, A., Serna-Gallegos, D., Bianco, V., Thoma, F. W., & Sultan, I. (2022). The impact of pulmonary artery catheter use in cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 164(6), 1965-1973.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.086>

30. Buchan, T. A., Moayedi, Y., Truby, L. K., Guyatt, G., Posada, J. D., Ross, H. J., Khush, K. K., Alba, A. C., & Foroutan, F. (2021). Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 40(7), 642–651. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.015>
31. Burkhoff, D., Borlaug, B. A., Shah, S. J., Zolty, R., Tedford, R. J., Thenappan, T., Zamanian, R. T., Mazurek, J. A., Rich, J. D., Simon, M. A., Chung, E. S., Raza, F., Majure, D. T., Lewis, G. D., Preston, I. R., & Rich, S. (2021). Levosimendan Improves Hemodynamics and Exercise Tolerance in PH-HFpEF: Results of the Randomized Placebo-Controlled HELP Trial. *JACC Heart Failure*, 9(5), 360–370. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.01.015>
32. Cerier, E., Kurihara, C., Kaiho, T., Toyoda, T., Manerikar, A., Kandula, V., Thomae, B., Yagi, Y., Yeldandi, A., Kim, S., Avella-Patino, D., Pandolfino, J., Perlman, H., Singer, B., Scott Budinger, G. R., Lung, K., Alexiev, B., & Bharat, A. (2024). Temporal correlation between postreperfusion complement deposition and severe primary graft dysfunction in lung allografts. *American Journal of Transplantation*, 24(4), 577–590. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.11.006>
33. Chaikovska, S., Todurov, B., Kovtun, G., Sudakevych, S., Melnyk, M., Kuzmych, I., Swol, J., Merza, A. S., & Maruniak, S. (2025). Thoracoabdominal normothermic regional perfusion in donors with neurological determination of death extends organ donors pool. *Perfusion*, 40(1_suppl), 46S-53S. <https://doi.org/10.1177/02676591251329895>
34. Chen, P., Wu, X., Wang, Z., Li, Z., Tian, X., Wang, J., & Yan, T. (2018). Effects of levosimendan on mortality in patients undergoing cardiac surgery:

- A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery*, 33(6), 322–329. <https://doi.org/10.1111/jocs.13716>
35. Cheruku, S. R., Raphael, J., Neyra, J. A., & Fox, A. A. (2023). Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Prediction, Prevention and Management. *Anesthesiology*, 139(6), 880–898. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004734>
 36. Cho, P. D., Kim, S. T., Zappacosta, H., White, J. P., McKay, S., Biniwale, R., & Ardehali, A. (2025). Severe primary graft dysfunction in heart transplant recipients using donor hearts after circulatory death: United States experience. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(5), 760–769. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.11.027>
 37. Clausen, E., & Cantu, E. (2021). Primary graft dysfunction: What we know. *Journal of Thoracic Disease*, 13(11), 6618–6627. <https://doi.org/10.21037/jtd-2021-18>
 38. Crow, S. S., Robinson, J. A., Burkhart, H. M., Dearani, J. A., & Golden, A. W. (2014). Duration and Magnitude of Vasopressor Support Predicts Poor Outcome After Infant Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(2), 655–661. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.041>
 39. Dalal, R., & Grujic, D. (2025). Epinephrine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482160/>
 40. D'Alessandro, C., Golmard, J.-L., Barreda, E., Laali, M., Makris, R., Luyt, C.-E., Leprince, P., & Pavie, A. (2011). Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 40(4), 962–969. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.01.064>

41. De Luca, L., Colucci, W. S., Nieminen, M. S., Massie, B. M., & Gheorghiade, M. (2006). Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal*, 27(16), 1908–1920. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi875>
42. DeFilippis, E. M., Khush, K. K., Farr, M. A., Fiedler, A., Kilic, A., & Givertz, M. M. (2022). Evolving Characteristics of Heart Transplantation Donors and Recipients. *JACC*, 79(11), 1108–1123. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.064>
43. Delaura, I. F., Gao, Q., Anwar, I. J., Abraham, N., Kahan, R., Hartwig, M. G., & Barbas, A. S. (2022). Complement-targeting therapeutics for ischemia-reperfusion injury in transplantation and the potential for ex vivo delivery. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000172>
44. DeRoo, S. C., Takayama, H., Nemeth, S., Garan, A. R., Kurlansky, P., Restaino, S., Colombo, P., Farr, M., Naka, Y., & Takeda, K. (2019). Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after heart transplant. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 158(6), 1576-1584.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.065>
45. DiBardino, D. J. (1999). The history and development of cardiac transplantation. *Texas Heart Institute Journal*, 26(3), 198–205.
46. Drakos, S. G., Kfoury, A. G., Stehlik, J., Selzman, C. H., Reid, B. B., Terrovitis, J. V., Nanas, J. N., & Li, D. Y. (2012). Bridge to Recovery: Understanding the Disconnect Between Clinical and Biological Outcomes. *Circulation*, 126(2), 230–241. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040261>
47. Edwards, S., Allen, S., & Sidebotham, D. (2021). Anaesthesia for heart transplantation. *BJA Education*, 21(8), 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.02.006>

48. Egi, M., Bellomo, R., Langenberg, C., Haase, M., Haase, A., Doolan, L., Matalanis, G., Seevenayagam, S., & Buxton, B. (2007). Selecting a Vasopressor Drug for Vasoplegic Shock After Adult Cardiac Surgery: A Systematic Literature Review. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83(2), 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.041>
49. Ertugay, S., Kahraman, Ü., Oğuz, E., Demir, E., Öztürk, E., Kocabaş, N. S., Tuncer, O. N., Öztürk, P., & Özbaran, M. (2024). Comparison of clinical results between transpulmonary thermodilution monitoring and conventional methods in cardiac surgery: An observational study. *Medicine*, 103(51), e40884. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040884>
50. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>
51. Farmakis, D., Alvarez, J., Gal, T. B., Brito, D., Fedele, F., Fonseca, C., Gordon, A. C., Gotsman, I., Grossini, E., Guarracino, F., Harjola, V.-P., Hellman, Y., Heunks, L., Ivancan, V., Karavidas, A., Kivikko, M., Lomivorotov, V., Longrois, D., Masip, J., ... Parissis, J. (2016). Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *International Journal of Cardiology*, 222, 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.202>
52. Ferraz, D. L. de M., Cunha, C. B. C. da, Figueira, F. A. M. D. S., Silva, I. T. C., Monteiro, V. S., Carneiro, R. M. D., Castro, B. G. de, Requião, M. B., Oliveira, V. de F., Silva, P. J. X. da, Tchaick, R. M., Furtado, A. F. P., Silva, M. de F. O. da, Souza, R. C. F. de, Mello, M. J. G. de, & Gallindo, R. M. (2024). Survival Analysis in Adult Heart Transplantation: Experience from a

- Brazilian Single Center. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 39(5), e20230394. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2023-0394>
53. Foulon, P., & De Backer, D. (2018). The hemodynamic effects of norepinephrine: Far more than an increase in blood pressure! *Annals of Translational Medicine*, 6(Suppl 1), S25. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.27>
 54. Ftikos, P., Gkantinas, G., Karageorgos, V., Smirli, A., Kogerakis, N., Leontiadis, E., Petsios, K., Antoniou, T., & Theodoraki, K. (2024). Intravenous Levosimendan versus Inhalational Milrinone in the Management of Pulmonary Hypertension during Adult Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Life*, 14(9), 1164. <https://doi.org/10.3390/life14091164>
 55. Gagliardi, V., Ceccherelli, F., Lovato, A., & Gagliardi, G. (2025). The Effects of Levosimendan on Microcirculation and Peripheral Perfusion in Septic Shock: A Pilot Study. *Life*, 15(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/life15060871>
 56. Gaies, M. G., Gurney, J. G., Yen, A. H., Napoli, M. L., Gajarski, R. J., Ohye, R. G., Charpie, J. R., & Hirsch, J. C. (2010). Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 11(2), 234–238. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>
 57. Gazit, A. Z., & Canter, C. E. (2011). Impact of Pulmonary Vascular Resistances in Heart Transplantation for Congenital Heart Disease. *Current Cardiology Reviews*, 7(2), 59–66. <https://doi.org/10.2174/157340311797484213>
 58. Giovannico, L., Fischetti, G., Parigino, D., Savino, L., Di Bari, N., Milano, A. D., Padalino, M., & Bottio, T. (2024). Veno-Arterial Extracorporeal

- Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Support in New Era of Heart Transplant. *Transplant International*, 37, 12981. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.12981>
59. Girardis, M., Bettex, D., Bojan, M., Demponeras, C., Fruhwald, S., Gál, J., Groesdonk, H. V., Guarracino, F., Guerrero-Orriach, J. L., Heringlake, M., Herpain, A., Heunks, L., Jin, J., Kindgen-Milles, D., Mauriat, P., Michels, G., Psallida, V., Rich, S., Ricksten, S.-E., ... Pollesello, P. (2022). Levosimendan in intensive care and emergency medicine: Literature update and expert recommendations for optimal efficacy and safety. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, 2(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s44158-021-00030-7>
60. Gomez-Bueno, M., Barcelo, J. M., Segovia, J., Cobo, M., Mirelis, J., Sufrate, E., Garcia-Pavia, P., & Alonso-Pulpon, L. (2009). 68: Historical Trends of Primary Graft Failure after Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 28(2), S89. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.11.745>
61. Gottesman, R. F., McKhann, G. M., & Hogue, C. W. (2008). Neurological Complications of Cardiac Surgery. *Seminars in Neurology*, 28(5), 703–715. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1105973>
62. Grzyb, C., Du, D., Mahesh, B., & Nair, N. (2024). Risk prediction models of primary graft dysfunction in cardiac transplant patients: A need to improve? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1478821>
63. Guven, G., Brankovic, M., Constantinescu, A. A., Brugts, J. J., Hesselink, D. A., Akin, S., Struijs, A., Birim, O., Ince, C., Manintveld, O. C., & Caliskan, K. (2018). Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute

- kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Medicine*, 44(5), 588–597. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5159-z>
64. Guzman Bofarull, J., Han, J., Moayedi, Y., Truby, L. K., Foroutan, F., Miller, R., Potena, L., Zuckermann, A., Chih, S., Farr, M., Hall, S., Ross, H. J., Khush, K., Farrero, M., & International Consortium on Primary Graft Dysfunction. (2022). Predictors of early renal dysfunction after heart transplantation: A report from the International Consortium on Primary Graft Dysfunction. *European Heart Journal*, 43(Supplement_2), ehac544.1026. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1026>
 65. Guzman-Bofarull, J., Ródenas-Alesina, E., Moayedi, Y., Truby, L., Rivas-Lasarte, M., Foroutan, F., Han, J., Fan, S., Moayedifar, R., Couto-Mallon, D., Luikart, H., Henriksen, E., Kim, G., Hall, S., Felius, J., DeVore, A., Takeda, K., Lerman, J. B., Sabatino, M., ... Farrero, M. (2025). Regional differences in primary graft dysfunction: A report from the international consortium on PGD. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(7), 1052–1062. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.02.1684>
 66. Hahn, R. T., Abraham, T., Adams, M. S., Bruce, C. J., Glas, K. E., Lang, R. M., Reeves, S. T., Shanewise, J. S., Siu, S. C., Stewart, W., & Picard, M. H. (2013). Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(9), 921–964. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.009>
 67. Hamzaoui, O., Georger, J.-F., Monnet, X., Ksouri, H., Maizel, J., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2010). Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Critical Care*, 14(4), R142. <https://doi.org/10.1186/cc9207>

- 68.Haneya, A., Lanmüller, P., Panholzer, B., Sommer, W., Kuliczkowski, W., Sokolski, M., Przybylski, R., Schmack, B., Ali-Hasan-Al-Saegh, S., Takemoto, S., Zayat, R., & Werner, N. (2025). Optimizing outcomes in heart transplantation: Multidisciplinary Heart Teams and mechanical circulatory support for primary graft dysfunction. *European Heart Journal Supplements*, 27(Supplement_4), iv55–iv61. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suaf003>
- 69.Harjola, V.-P., Giannakoulas, G., von Lewinski, D., Matskeplishvili, S., Mebazaa, A., Papp, Z., Schwinger, R. H. G., Pollesello, P., & Parissis, J. T. (2018). Use of levosimendan in acute heart failure. *European Heart Journal Supplements*, 20(suppl_I), I2–I10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy039>
- 70.Hart, E. A., Braithwaite, S. A., Hermens, J. A. J., Kraaijeveld, A. O., Ramjankhan, F., van Laake, L. W., Oerlemans, M. I. F. J., & Szymanski, M. K. (2025). Mechanical Circulatory Support for Right Ventricular Primary Graft Dysfunction After Heart Transplant: A Review. *Clinical Transplantation*, 39(1), e70066. <https://doi.org/10.1111/ctr.70066>
- 71.Hu, Y., Wang, L., Yang, F., Wang, X., Zhang, S., Hao, X., Wang, H., & Hou, X. (2024). Prognostic implication of Vasoactive Inotropic Score in adult patients with cardiogenic shock on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Thoracic Disease*, 16(2), 1097–1107. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-823>
- 72.Hu, Y., Wei, Z., Zhang, C., Lu, C., & Zeng, Z. (2021). The effect of levosimendan on right ventricular function in patients with heart dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 24097. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03317-5>
- 73.Huckaby, L. V., Seese, L. M., Mathier, M. A., Hickey, G. W., & Kilic, A. (2020). Intra-Aortic Balloon Pump Bridging to Heart Transplantation.

- Circulation. Heart Failure*, 13(8), e006971.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006971>
74. Hull, T. D., Crowley, J. C., Villavicencio, M. A., & D'Alessandro, D. A. (2021). Primary graft dysfunction in heart transplantation: How to recognize it, when to institute extracorporeal membrane oxygenation, and outcomes. *JTCVS Open*, 8, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2021.05.010>
75. Immohr, M. B., Hettlich, V. H., Sigetti, D., Scheiber, D., Mehdiani, A., Moza, A., Aubin, H., Akhyari, P., Boeken, U., & Lichtenberg, A. (2024). Dobutamine Appears Advantageous Over Epinephrine as Inotropic Therapy for Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 43(4), S339. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.525>
76. Iyer, A., Kumarasinghe, G., Hicks, M., Watson, A., Gao, L., Doyle, A., Keogh, A., Kotlyar, E., Hayward, C., Dhital, K., Granger, E., Jansz, P., Pye, R., Spratt, P., & Macdonald, P. S. (2011). Primary Graft Failure after Heart Transplantation. *Journal of Transplantation*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/175768>
77. Jacky, A., Rudiger, A., Krüger, B., Wilhelm, M. J., Paal, S., Seifert, B., Spahn, D. R., & Bettex, D. (2018). Comparison of Levosimendan and Milrinone for ECLS Weaning in Patients After Cardiac Surgery—A Retrospective Before-and-After Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(5), 2112–2119. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.019>
78. Jesani, S., Elkattawy, S., Noori, M. A. M., Ayad, S., Abuaita, S., Gergis, K., Elkattawy, O., & Garg, V. (2021). Vasopressor-Induced Digital Ischemia. *Cureus*, 13(7), e16595. <https://doi.org/10.7759/cureus.16595>
79. Jocher, B. M., Schilling, J. D., Fischer, I., Nakajima, T., Wan, F., Tanaka, Y., Ewald, G. A., Kutkar, K., Masood, M., & Itoh, A. (2021). Acute kidney injury

- post-heart transplant: An analysis of peri-operative risk factors. *Clinical Transplantation*, 35(6), e14296. <https://doi.org/10.1111/ctr.14296>
80. Ju, J.-W., Chung, J., Heo, G., Cho, Y. J., Jeon, Y., & Nam, K. (2025). Impact of Perioperative Pulmonary Artery Catheter Use on Clinical Outcomes After Cardiac Surgery: A Nationwide Cohort Study. *Chest*, 167(3), 746–756. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.10.008>
 81. Kadosh, B. S., Berg, D. D., Bohula, E. A., Park, J.-G., Baird-Zars, V. M., Alviar, C., Alzate, J., Barnett, C. F., Barsness, G. W., Burke, J., Chaudhry, S.-P., Daniels, L. B., DeFilippis, A., Delicce, A., Fordyce, C. B., Ghafghazi, S., Gidwani, U., Goldfarb, M., Katz, J. N., ... Roswell, R. O. (2023). Pulmonary Artery Catheter Use and Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *JACC. Heart Failure*, 11(8 Pt 1), 903–914. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.04.007>
 82. Kakuda, N., Amiya, E., Hatano, M., Tsuji, M., Bujo, C., Ishida, J., Yagi, H., Saito, A., Narita, K., Isotani, Y., Fujita, K., Ando, M., Shimada, S., Kinoshita, O., Ono, M., & Komuro, I. (2022). Residual Pulmonary Vascular Resistance Increase Under Left Ventricular Assist Device Support Predicts Long-Term Cardiac Function After Heart Transplantation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.904350>
 83. Kapoor, M. C. (2023). Levosimendan in Right Ventricular Dysfunction. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 26(1), 1–3. https://doi.org/10.4103/aca.aca_176_22
 84. Kaveevorayan, P., Tokavanich, N., Kittipibul, V., Lertsuttimetta, T., Singhatanadgige, S., Ongcharit, P., Sinphurmsukskul, S., Ariyachaipanich, A., Siwamogsatham, S., Thammanatsakul, K., Sritangsirikul, S., & Puwanant, S. (2023). Primary isolated right ventricular failure after heart transplantation:

- Prevalence, right ventricular characteristics, and outcomes. *Scientific Reports*, 13(1), 394. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27482-x>
85. Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical Practice*, 120(4), c179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
86. Kilercik, H., Akbulut, S., Aktas, S., Alkara, U., & Sevmis, S. (2024). Effect of Hemodynamic Monitoring Systems on Short-Term Outcomes after Living Donor Liver Transplantation. *Medicina*, 60(7), 1142. <https://doi.org/10.3390/medicina60071142>
87. Kim, D., Kim, I.-C., Youn, J.-C., Chang, W.-S., Kim, J.-J., Jung, M.-H., Choi, J.-O., Kim, D. S. K., Lee, M., Kransdorf, E. P., Chang, D. H., Kittleson, M. M., Patel, J. K., Esmailian, F., & Kobashigawa, J. A. (2025). Impact of obesity on long term post heart transplantation outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, S1053-2498(25)01960-6. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.04.021>
88. Kivikko, M., Antila, S., Eha, J., Lehtonen, L., & Pentikäinen, P. J. (2002). Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 40(10), 465–471. <https://doi.org/10.5414/cpp40465>
89. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Macdonald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., Mancini, D., Patel, J., Razi, R., Reichenspurner, H., Russell, S., Segovia, J., Smedira, N., Stehlik, J., & Wagner, F. (2014). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.027>

- 90.Kolodziej, A. R., Vaidya, G. N., Reddy, N., & Birks, E. J. (2021). Mechanical circulatory support in pre and postheart transplant period. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 26(3), 273–281. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000881>
- 91.Koponen, T., Karttunen, J., Musialowicz, T., Pietiläinen, L., Uusaro, A., & Lahtinen, P. (2019). Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 122(4), 428–436. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.019>
- 92.Kosyakovsky, L., & Garan, A. R. (2025). Perioperative Hemodynamic Optimization in Cardiac Surgery: Back on the Table? *CHEST*, 167(3), 637–639. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.11.011>
- 93.Kumar, N., Toda, C., Couture, E. J., Vlahakes, G. J., & Fitzsimons, M. G. (2025). Entrapment of Pulmonary Artery Catheters in Cardiac Surgery: A Structured Literature Review and Analysis of Published Case Reports. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 39(4), 916–924. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.12.044>
- 94.Kuppahally, S. S., Valantine, H. A., Weisshaar, D., Parekh, H., Hung, Y. Y., Haddad, F., Fowler, M., Vagelos, R., Perlroth, M. G., Robbins, R. C., & Hunt, S. A. (2007). Outcome in Cardiac Recipients of Donor Hearts With Increased Left Ventricular Wall Thickness. *American Journal of Transplantation*, 7(10), 2388–2395. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01930.x>
- 95.Kwon, Y. I. C., Keller, M., Elhigzi, K., Adibi, I., Jones, H. C., Lai, A., Park, A. M., Tchoukina, I. F., Shah, K. B., Fitch, Z., Nicolato, P., Chery, J., Quader, M., Kasirajan, V., & Hashmi, Z. A. (2025). Early Outcomes of Primary Graft Dysfunction Comparing Donation After Circulatory and Brain Death Heart Transplantation: An Analysis of the UNOS Registry. *Clinical Transplantation*, 39(7), e70222. <https://doi.org/10.1111/ctr.70222>

- 96.Landoni, G., Lomivorotov, V. V., Alvaro, G., Lobreglio, R., Pisano, A., Guarracino, F., Calabrò, M. G., Grigoryev, E. V., Likhvantsev, V. V., Salgado-Filho, M. F., Bianchi, A., Pasyuga, V. V., Baiocchi, M., Pappalardo, F., Monaco, F., Boboshko, V. A., Abubakirov, M. N., Amantea, B., Lembo, R., ... CHEETAH Study Group. (2017). Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *The New England Journal of Medicine*, 376(21), 2021–2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616325>
- 97.Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- 98.Lesnefsky, E. J., Chen, Q., & Hoppel, C. L. (2016). Mitochondrial Metabolism in Aging Heart. *Circulation Research*, 118(10), 1593–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307505>
- 99.Levy, B., Clere-Jehl, R., Legras, A., Morichau-Beauchant, T., Leone, M., Frederique, G., Quenot, J.-P., Kimmoun, A., Cariou, A., Lassus, J., Harjola, V.-P., Meziani, F., Louis, G., Rossignol, P., Duarte, K., Girerd, N., Mebazaa, A., Vignon, P., Collaborators, ... Guiot, P. (2018). Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *JACC*, 72(2), 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>

100. Li, G., Chen, J., Wang, Z., Kang, S., Liu, Y., Ai, X., Wang, C., & Jiang, S. (2024). CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in murine heart transplantation and improves donor heart preservation. *International Immunopharmacology*, 132, 111953. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111953>
101. Lorusso, R., Mariscalco, G., Vizzardi, E., Bonadei, I., Renzulli, A., & Gelsomino, S. (2014). Acute Bowel Ischemia After Heart Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 97(6), 2219–2227. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.01.029>
102. Lund, L. H., Khush, K. K., Cherikh, W. S., Goldfarb, S., Kucheryavaya, A. Y., Levvey, B. J., Meiser, B., Rossano, J. W., Chambers, D. C., Yusen, R. D., Stehlik, J., & International Society for Heart and Lung Transplantation. (2017). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 36(10), 1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>
103. Marczin, N., de Waal, E. E. C., Hopkins, P. M. A., Mulligan, M. S., Simon, A., Shaw, A. D., Van Raemdonck, D., Neyrinck, A., Gries, C. J., Algotsson, L., Szegedi, L., von Dossow, V., Task force Chairs and Writing Group (exclusive of the consensus developing and coordinating group members);, Consensus members (exclusive of the consensus developing and coordinating group or co-chairs and writing group members);, & Independent Reviewers: (2021). International consensus recommendations for anesthetic and intensive care management of lung transplantation. An EACTAIC, SCA, ISHLT, ESOT, ESTS, and AST approved document. *The Journal of Heart*

- and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 40(11), 1327–1348.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.012>
104. Masarone, D., Kittleson, M., Gravino, R., Valente, F., Petraio, A., & Pacileo, G. (2021). The Role of Echocardiography in the Management of Heart Transplant Recipients. *Diagnostics*, 11(12), 2338.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11122338>
 105. Masarone, D., Kittleson, M. M., Pollesello, P., Marini, M., Iacoviello, M., Oliva, F., Caiazzo, A., Petraio, A., & Pacileo, G. (2022). Use of Levosimendan in Patients with Advanced Heart Failure: An Update. *Journal of Clinical Medicine*, 11(21), 6408. <https://doi.org/10.3390/jcm11216408>
 106. Mathew, R., Santo, P. D., Jung, R. G., Marbach, J. A., Hutson, J., Simard, T., Ramirez, F. D., Harnett, D. T., Merdad, A., Almufleh, A., Weng, W., Abdel-Razek, O., Fernando, S. M., Kyeremanteng, K., Bernick, J., Wells, G. A., Chan, V., Froeschl, M., Labinaz, M., ... Hibbert, B. (2021). Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. *New England Journal of Medicine*, 385(6), 516–525.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026845>
 107. McDonagh, D. L., Berger, M., Mathew, J. P., Graffagnino, C., Milano, C. A., & Newman, M. F. (2014). Neurologic Complications of Cardiac Surgery. *The Lancet. Neurology*, 13(5), 490–502.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70004-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70004-3)
 108. McGiffin, D. C., Kure, C. E., Macdonald, P. S., Jansz, P. C., Emmanuel, S., Marasco, S. F., Doi, A., Merry, C., Larbalestier, R., Shah, A., Geldenhuys, A., Sibal, A. K., Wasywich, C. A., Mathew, J., Paul, E., Cheshire, C., Leet, A., Hare, J. L., Graham, S., ... Kaye, D. M. (2024). Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) safely and effectively extends acceptable donor heart

- preservation times: Results of the Australian and New Zealand trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 43(3), 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.10.020>
109. McGlothlin, D., Ivascu, N., & Heerdt, P. M. (2012). Anesthesia and Pulmonary Hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(2), 199–217. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.08.002>
 110. McKinley, B. A., Sucher, J. F., Todd, S. R., Gonzalez, E. A., Kozar, R. A., Sailors, R. M., & Moore, F. A. (2009). Central venous pressure versus pulmonary artery catheter-directed shock resuscitation. *Shock (Augusta, Ga.)*, 32(5), 463–470. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181a20ba9>
 111. Meade, M. O., Granton, J. T., Matte-Martyn, A., McRae, K., Weaver, B., Cripps, P., Keshavjee, S. H., & Toronto Lung Transplant Program. (2003). A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(11), 1483–1489. <https://doi.org/10.1164/rccm.2203034>
 112. Mehra, M. R., Canter, C. E., Hannan, M. M., Semigran, M. J., Uber, P. A., Baran, D. A., Danziger-Isakov, L., Kirklin, J. K., Kirk, R., Kushwaha, S. S., Lund, L. H., Potena, L., Ross, H. J., Taylor, D. O., Verschuuren, E. A. M., Zuckermann, A., & International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. (2016). The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 35(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>

113. Mehta, R. H., Leimberger, J. D., Diepen, S. van, Meza, J., Wang, A., Jankowich, R., Harrison, R. W., Hay, D., Fremes, S., Duncan, A., Soltesz, E. G., Lubner, J., Park, S., Argenziano, M., Murphy, E., Marcel, R., Kalavrouziotis, D., Nagpal, D., Bozinovski, J., ... Alexander, J. H. (2017). Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2032–2042. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616218>
114. Mehta, S., Granton, J., Gordon, A. C., Cook, D. J., Lapinsky, S., Newton, G., Bandayrel, K., Little, A., Siau, C., Ayers, D., Singer, J., Lee, T. C., Walley, K. R., Storms, M., Cooper, D. J., Holmes, C. L., Hebert, P., Presneill, J., & Russell, J. A. (2013). Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Critical Care*, 17(3), R117. <https://doi.org/10.1186/cc12789>
115. Messick, E., & Konigsburg, S. (2021). *Report Primary Graft Dysfunction in Heart Transplant Recipients*.
116. Miller, C. L., & Madsen, J. C. (2022). Targeting IL-6 to prevent cardiac allograft rejection. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 22(Suppl 4), 12–17. <https://doi.org/10.1111/ajt.17206>
117. Mishra, A., Kumar, B., Dutta, V., Arya, V. K., & Mishra, A. K. (2016). Comparative Effect of Levosimendan and Milrinone in Cardiac Surgery Patients With Pulmonary Hypertension and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 30(3), 639–646. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.01.015>
118. Moayedifar, R., Shudo, Y., Kawabori, M., Silvestry, S., Schroder, J., Meyer, D. M., Jacobs, J. P., D'Alessandro, D., & Zuckermann, A. (2024). Recipient Outcomes With Extended Criteria Donors Using Advanced Heart

- Preservation: An Analysis of the GUARDIAN-Heart Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 43(4), 673–680.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.12.013>
119. Molina-Andujar, A., Rios, J., Piñeiro, G. J., Sandoval, E., Ibañez, C., Quintana, E., Matute, P., Andrea, R., Lopez-Sobrino, T., Mercadal, J., Reverter, E., Rovira, I., Villar, A. M., Fernandez, S., Castellà, M., & Poch, E. (2023). Assessment of Individualized Mean Perfusion Pressure Targets for the Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury—The PrevHemAKI Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 12(24), 7746. <https://doi.org/10.3390/jcm12247746>
 120. Moll, V., Khanna, A. K., Kurz, A., Huang, J., Smit, M., Swaminathan, M., Minear, S., Parr, K. G., Prabhakar, A., Zhao, M., & Malbrain, M. L. N. G. (2024). Optimization of kidney function in cardiac surgery patients with intra-abdominal hypertension: Expert opinion. *Perioperative Medicine*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s13741-024-00416-5>
 121. Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2017). Transpulmonary thermodilution: Advantages and limits. *Critical Care*, 21(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1739-5>
 122. Nakamura, Y., Saku, K., Homma, S., Midorikawa, Y., Yamabe, T., & Ota, T. (2025). Pulmonary artery rupture by pulmonary artery catheter in cardiac surgery: A case report and review of literature. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1567723. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1567723>
 123. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Schoenfeld, D., Wiedemann, H. P., deBoisblanc, B., Connors, A. F., Hite, R. D., & Harabin, A. L. (2006). Pulmonary-artery versus

- central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *The New England Journal of Medicine*, 354(21), 2213–2224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061895>
124. Navas-Blanco, J. R., Vaidyanathan, A., Blanco, P. T., & Modak, R. K. (2021). CON: Pulmonary artery catheter use should be forgone in modern clinical practice. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 24(1), 8–11. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_126_19
 125. Nicoara, A., Ruffin, D., Cooter, M., Patel, C. B., Thompson, A., Schroder, J. N., Daneshmand, M. A., Hernandez, A. F., Rogers, J. G., Podgoreanu, M. V., Swaminathan, M., Kretzer, A., Stafford-Smith, M., Milano, C. A., & Bartz, R. R. (2018). Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *American Journal of Transplantation*, 18(6), 1461–1470. <https://doi.org/10.1111/ajt.14588>
 126. Nieminen, M. S., Fruhwald, S., Heunks, L. M. A., Suominen, P. K., Gordon, A. C., Kivikko, M., & Pollesello, P. (2013). Levosimendan: Current data, clinical use and future development. *Heart, Lung and Vessels*, 5(4), 227–245.
 127. Nosair, W., Kadaru, T., Amin, A., Mammen, P., Cox, J., & Araj, F. (2022). Pulse Contour Analysis: A Useful Tool for Decision Making During Temporary Mechanical Circulatory Support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 41(4), S238. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.01.1736>
 128. Olivella, A., Almenar-Bonet, L., González-Vilchez, F., Díez-López, C., Díaz-Molina, B., Blázquez-Bermejo, Z., Sobrino-Márquez, J. M., Gómez-Bueno, M., Garrido-Bravo, I. P., Barge-Caballero, E., Farrero-Torres, M., García-Cosío, M. D., Blasco-Peiró, T., Pomares-Varó, A., Muñiz, J., & González-Costello, J. (2023). Mechanical circulatory support in severe

- primary graft dysfunction: Peripheral cannulation but not earlier implantation improves survival in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 42(8), 1101–1111. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.03.008>
129. Ørstavik, Ø., Ata, S. H., Riise, J., Dahl, C. P., Andersen, G. Ø., Levy, F. O., Skomedal, T., Osnes, J.-B., & Qvigstad, E. (2014). Inhibition of phosphodiesterase-3 by levosimendan is sufficient to account for its inotropic effect in failing human heart. *British Journal of Pharmacology*, 171(23), 5169–5181. <https://doi.org/10.1111/bph.12647>
 130. Osman, B., Hafez, B., El Madani, A., Panossian, V. S., Dirany, O., & Sfeir, P. (2025). Bedside management of a knotted Swan-Ganz catheter – A case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*, 128, 111013. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2025.111013>
 131. Overgaard, C. B., & Džavík, V. (2008). Inotropes and Vasopressors. *Circulation*, 118(10), 1047–1056. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840>
 132. Pamboukian, S. V., Carere, R. G., Webb, J. G., Cook, R. C., D'yachkova, Y., Abel, J. G., & Ignaszewski, A. P. (1999). The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 18(4), 367–371. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(98\)00070-9](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(98)00070-9)
 133. Paradies, G., Paradies, V., Ruggiero, F. M., & Petrosillo, G. (2015). Cardiolipin alterations and mitochondrial dysfunction in heart

- ischemia/reperfusion injury. *Clinical Lipidology*, 10(5), 415–429.
<https://doi.org/10.2217/clp.15.31>
134. Parker, W. F., Garrity, E. R., Fedson, S., & Churpek, M. M. (2017). Trends in the Use of Inotropes to List Adult Heart Transplant Candidates at Status 1A. *Circulation. Heart Failure*, 10(12), e004483.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004483>
 135. Pathak, A., Lebrin, M., Vaccaro, A., Senard, J. M., & Despas, F. (2013). Pharmacology of levosimendan: Inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(5), 341–349.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12067>
 136. Paulo, N., Prunet, H., Armoiry, X., Hugon-Vallet, E., Mocan, R., Portran, P., Sebbag, L., Pozzi, M., & Baudry, G. (2022). Outcome of primary graft dysfunction rescued by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after heart transplantation. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 115(8–9), 426–435. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2022.04.009>
 137. Pechan, I., Danova, K., Olejarova, I., Halcak, L., Rendekova, V., & Fabian, J. (2003). Oxidative stress and antioxidant defense systems in patients after heart transplantation. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 115(17–18), 648–651. <https://doi.org/10.1007/BF03040470>
 138. Peled, Y., Ducharme, A., Kittleson, M., Bansal, N., Stehlik, J., Amdani, S., Saeed, D., Cheng, R., Clarke, B., Dobbels, F., Farr, M., Lindenfeld, J., Nikolaidis, L., Patel, J., Acharya, D., Albert, D., Aslam, S., Bertolotti, A., Chan, M., ... Walsh, J. (2024). International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates—2024. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 43(10), 1529-1628.e54. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.010>

139. Pinzon, O. W., Stoddard, G., Drakos, S. G., Gilbert, E. M., Nativi, J. N., Budge, D., Bader, F., Alharethi, R., Reid, B., Selzman, C. H., Everitt, M. D., Kfoury, A. G., & Stehlik, J. (2011). Impact of Donor Left Ventricular Hypertrophy on Survival After Heart Transplant. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 11(12), 2755–2761. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03744.x>
140. Power, P., Bone, A., Simpson, N., Yap, C.-H., Gower, S., & Bailey, M. (2017). Comparison of pulmonary artery catheter, echocardiography, and arterial waveform analysis monitoring in predicting the hemodynamic state during and after cardiac surgery. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 7(3), 156. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.214411>
141. Price, L. C., Wort, S. J., Finney, S. J., Marino, P. S., & Brett, S. J. (2010). Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care*, 14(5), R169. <https://doi.org/10.1186/cc9264>
142. Quader, M., Hawkins, R. B., Mehaffey, J. H., Mazimba, S., Ailawadi, G., Yarboro, L., Rich, J., Speir, A., Fonner, C., Wolfe, L., Kasirajan, V., & Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality Initiative. (2019). Primary graft dysfunction after heart transplantation: Outcomes and resource utilization. *Journal of Cardiac Surgery*, 34(12), 1519–1525. <https://doi.org/10.1111/jocs.14274>
143. Quintana-Villamandos, B., Barranco, M., Fernández, I., Ruiz, M., & Del Cañizo, J. F. (2022). Cardiac output monitoring with pulmonary versus trans-cardiopulmonary thermodilution in left ventricular assist devices: Interchangeable methods? *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.889190>

144. Quintero-Altare, A., Flórez-Navas, C., Robayo-Amortegui, H., Rojas-Arrieta, M., Tuta-Quintero, E., Bastidas-Goyes, A., Martínez-Delgado, L., Casallas-Barrera, J. O., Poveda-Henao, C., & Buitrago-Bernal, R. (2024). Boosting the Beat: A Critical Showdown of Levosimendan and Milrinone in Surgical and Non-Surgical Scenarios: A Narrative Review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 29, 10742484241276431. <https://doi.org/10.1177/10742484241276431>
145. Rajaram, S. S., Desai, N. K., Kalra, A., Gajera, M., Cavanaugh, S. K., Brampton, W., Young, D., Harvey, S., & Rowan, K. (2013). Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub3>
146. Rali, A. S., Patel, H., Lander, M. M., Brennan, K., Trahanas, J., Schlendorf, K., Lindenfeld, J., & Kanwar, M. (2025). BTT-ECMO Trends and Outcomes Under Revised Heart Allocation System. *JHLT Open*, 7, 100180. <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100180>
147. Réa, A. B. B. A. C., Mihajlovic, V., Vishram-Nielsen, J. K. K., Brahmabhatt, D. H., Scolari, F. L., Wang, V. N., Nisar, M., Fung, N. L., Otsuki, M., Billia, F., Overgaard, C. B., & Luk, A. (2024). Pulmonary Artery Catheter Usage and Impact on Mortality in Patients With Cardiogenic Shock: Results From a Canadian Single-Centre Registry. *The Canadian Journal of Cardiology*, 40(4), 664–673. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.12.005>
148. Ring, J., Klimek, L., & Worm, M. (2018). Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(31–32), 528–534. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0528>
149. Rivas-Lasarte, M., Moayed, Y., Truby, L., Foroutan, F., Henricksen, E., Fan, C., Bofarull, J. G., Torres, M. F., Rodenas-Alesina, E., Khush, K., Luikart, H., Han, J., Couto-Mallon, D., Moayedifar, R., Kim, G., Crespo-

- Leiro, M., Chih, S., Feliu, J., Adam, D., ... Hall, S. (2025). Impact of Pre-Transplant Mechanical Support on Severe Primary Graft Dysfunction: Insights from the International PGD Consortium. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 44(4), S85–S86. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.02.179>
150. Rivinius, R., Gralla, C., Helmschrott, M., Darche, F. F., Ehlermann, P., Bruckner, T., Sommer, W., Warnecke, G., Kopf, S., Szendroedi, J., Frey, N., & Kihm, L. P. (2022). Pre-transplant Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Higher Graft Failure and Increased 5-Year Mortality After Heart Transplantation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 890359. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.890359>
 151. Ródenas-Alesina, E., Olivella, A., Orchanian-Cheff, A., Foroutan, F., Moayed, Y., Rao, V., Billia, F., Ross, H. J., Alba, A. C., & Aleksova, N. (2025). Peripheral versus central cannulation of VA-ECMO for primary graft dysfunction after heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *JHLT Open*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100174>
 152. Roesel, M. J., Nersesian, G., Neuber, S., Thau, H., Wolff von Gudenberg, R., Lanmueller, P., Hennig, F., Falk, V., Potapov, E., Knosalla, C., & Iske, J. (2024). LVAD as a Bridge to Transplantation—Current Status and Future Perspectives. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 25(5), 176. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2505176>
 153. Rong, L. Q., Luhmann, G., Di Franco, A., Dimagli, A., Perry, L. A., Martinez, A. P., Demetres, M., Mazer, C. D., Bellomo, R., & Gaudino, M. (2024). Pulmonary artery catheter use and in-hospital outcomes in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 39(1), ivae129. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivae129>

154. Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 23(7), 685–713; quiz 786–788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
155. Rudziński, P. N., Henzel, J., Dzielińska, Z., Lubiszewska, B. M., Michałowska, I., Szymański, P., Pracon, R., Hryniewiecki, T., & Demkow, M. (2016). Pulmonary artery rupture as a complication of Swan-Ganz catheter application. Diagnosis and endovascular treatment: A single centre's experience. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology*, 12(2), 135–139. <https://doi.org/10.5114/aic.2016.59364>
156. Ruffolo, R. R. (1987). Review: The Pharmacology of Dobutamine. *The American Journal of the Medical Sciences*, 294(4), 244–248. <https://doi.org/10.1097/00000441-198710000-00005>
157. Russo, M. J., Iribarne, A., Hong, K. N., Ramlawi, B., Chen, J. M., Takayama, H., Mancini, D. M., & Naka, Y. (2010). Factors Associated With Primary Graft Failure After Heart Transplantation. *Transplantation*, 90(4), 444–450. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb>
158. Saeed, D., Feldman, D., Banayosy, A. E., Birks, E., Blume, E., Cowger, J., Hayward, C., Jorde, U., Kremer, J., MacGowan, G., Maltais, S., Maybaum, S., Mehra, M., Shah, K. B., Mohacsi, P., Schweiger, M., Schroeder, S. E., Shah, P., Slepian, M., ... D'Alessandro, D. (2023). The 2023 International

Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 42(7), e1–e222.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.12.004>

159. Sandham, J. D., Hull, R. D., Brant, R. F., Knox, L., Pineo, G. F., Doig, C. J., Laporta, D. P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., Jacka, M., & Canadian Critical Care Clinical Trials Group. (2003). A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *The New England Journal of Medicine*, 348(1), 5–14.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021108>
160. Sanfilippo, F., Noto, A., Ajello, V., Arroyabe, B. M. L. de, Aloisio, T., Bertini, P., Mondino, M., Silvetti, S., Putaggio, A., Continella, C., Ranucci, M., Sangalli, F., Scolletta, S., & Paternoster, G. (2024). The Use of Pulmonary Artery Catheters and Echocardiography in the Cardiac Surgery Setting: A Nationwide Italian Survey. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 38(9), 1941–1950. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.04.046>
161. Schmidt, A. P., Filho, C. T. B., Martinelli, E. S., & de Moura, V. C. (2025). The pulmonary artery catheter in modern anesthesiology and intensive care: Indications, benefits, and limitations. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 75(2), 844587. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2025.844587>
162. Segovia, J., Cosío, M. D. G., Barceló, J. M., Bueno, M. G., Pavía, P. G., Burgos, R., Serrano-Fiz, S., García-Montero, C., Castedo, E., Ugarte, J., & Alonso-Pulpón, L. (2011). RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(6), 644–651.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.721>

163. Shah, M. R., Hasselblad, V., Stevenson, L. W., Binanay, C., O'Connor, C. M., Sopko, G., & Califf, R. M. (2005). Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. In *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK71388/>
164. Shaw, A. D., Mythen, M. G., Shook, D., Hayashida, D. K., Zhang, X., Skaar, J. R., Iyengar, S. S., & Munson, S. H. (2018). Pulmonary artery catheter use in adult patients undergoing cardiac surgery: A retrospective, cohort study. *Perioperative Medicine*, 7(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13741-018-0103-x>
165. Shudo, Y., Alassar, A., Wang, H., Lingala, B., He, H., Zhu, Y., Hiesinger, W., MacArthur, J. W., Boyd, J. H., Lee, A. M., Currie, M., & Woo, Y. J. (2022). Post-Transplant Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Primary Graft Dysfunction to Support the Use of Marginal Donor Hearts. *Transplant International*, 35, 10176. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10176>
166. Sicim, H., Tam, W. S. V., & Tang, P. C. (2024). Primary graft dysfunction in heart transplantation: The challenge to survival. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 19(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02816-6>
167. Silvestry, S., Leacche, M., Meyer, D. M., Shudo, Y., Kawabori, M., Mahesh, B., Zuckermann, A., D'Alessandro, D., & Schroder, J. (2024). Outcomes in Heart Transplant Recipients by Bridge to Transplant Strategy When Using the SherpaPak Cardiac Transport System. *Asaio Journal*, 70(5), 388–395. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000002137>

168. Singh, S. S. A., Dalzell, J. R., Berry, C., & Al-Attar, N. (2019). Primary graft dysfunction after heart transplantation: A thorn amongst the roses. *Heart Failure Reviews*, 24(5), 805–820. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09794-1>
169. Slawsky, M. T., Colucci, W. S., Gottlieb, S. S., Greenberg, B. H., Haeusslein, E., Hare, J., Hutchins, S., Leier, C. V., LeJemtel, T. H., Loh, E., Nicklas, J., Ogilby, D., Singh, B. N., & Smith, W. (2000). Acute Hemodynamic and Clinical Effects of Levosimendan in Patients With Severe Heart Failure. *Circulation*, 102(18), 2222–2227. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2222>
170. Smith, M. D., & Maani, C. V. (2025). Norepinephrine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/>
171. Sparks, J. D., Wilkens, S. J., Lambert, A. N., Kozik, D., Trivedi, J. R., & Alsoufi, B. (2025). Severe obesity increases risk of graft loss in pediatric heart transplantation. *JTCVS Open*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2025.04.023>
172. Squiers, J. J., DiMaio, J. M., Van Zyl, J., Lima, B., Gonzalez-Stawinski, G., Rafael, A. E., Meyer, D. M., & Hall, S. A. (2021). Long-term outcomes of patients with primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 60(5), 1178–1183. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab177>
173. Sun, Y., Wu, W., & Yao, Y. (2024). The association of vasoactive-inotropic score and surgical patients' outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 13, 20. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02403-1>
174. Terbeck, S., Friess, J. O., Günsh, D. P., Heinisch, P. P., Lenz, A., Carrel, T., Eberle, B., & Erdös, G. (2020). Hemodynamic effects of

- levosimendan in cardiac surgery patients: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34, S24. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.033>
175. Terbeck, S., Heinisch, P. P., Lenz, A., Friess, J.-O., Guensch, D., Carrel, T., Eberle, B., & Erdoes, G. (2019). Levosimendan and systemic vascular resistance in cardiac surgery patients: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 9(1), 20343. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56831-y>
 176. The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators*. (2005). Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization EffectivenessThe ESCAPE Trial. *JAMA*, 294(13), 1625–1633. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1625>
 177. Thongprayoon, C., Lertjitbanjong, P., Hansrivijit, P., Crisafio, A., Mao, M. A., Watthanasuntorn, K., Aeddula, N. R., Bathini, T., Kaewput, W., & Cheungpasitporn, W. (2019). Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: A Meta-Analysis. *Medicines*, 6(4), 108. <https://doi.org/10.3390/medicines6040108>
 178. Todurov, B., Chaikovska, S., Kovtun, G., Melnyk, M., Kuzmych, I., Roberts, T., Batchinsky, A., & Sudakevych, S. (2025). Heart Transplantation in Ukraine During Wartime: A Retrospective Cohort Study of Standard versus Marginal Donor Heart Transplantation Outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.healun.2025.07.001>
 179. Todurov, B. M., Chaikovska, S. M., Kovtun, G. I., Melnyk, M. G., Montgomery, R., & Dellgren, G. (2024). Трансплантація серця в Україні: Досвід одного центру. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*, 13(3), 6–17. <https://doi.org/10.31928/2664-3790-2024.3.617>

180. Vail, E. A., Shieh, M.-S., Pekow, P. S., Gershengorn, H. B., Walkey, A. J., Lindenauer, P. K., & Wunsch, H. (2021). Use of Vasoactive Medications after Cardiac Surgery in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(1), 103–111. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202005-465OC>
181. Valero-Masa, M. J., González-Vílchez, F., Almenar-Bonet, L., Crespo-Leiro, M. G., Manito-Lorite, N., Sobrino-Márquez, J. M., Gómez-Bueno, M., Delgado-Jiménez, J. F., Pérez-Villa, F., Loidi, V. B., Prado, J. M. A., Molina, B. D., Fuente-Galán, L. de la, Ocampo, A. P., Bravo, I. P. G., Aracil, G. R.-J., & Martínez-Sellés, M. (2020). Cold ischemia >4 hours increases heart transplantation mortality. An analysis of the Spanish heart transplantation registry. *International Journal of Cardiology*, 319, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.009>
182. VanValkinburgh, D., & Hashmi, M. F. (2025). Inotropes and Vasopressors. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482411/>
183. Varughese, V. J., Bhaskaran, A. S., Tran, H. H.-V., Wadhwani, N., Nagesh, V. K., Aguilar, I. K., Islek, D., Weissman, S., & Atoot, A. (2025). Trends in Heart Transplantation and Outcome Analysis: Nationwide Study Using the National Inpatient Sample and Readmission Database. *Medical Sciences*, 13(2), 46. <https://doi.org/10.3390/medsci13020046>
184. Velleca, A., Shullo, M. A., Dhital, K., Azeka, E., Colvin, M., DePasquale, E., Farrero, M., García-Guereta, L., Jamero, G., Khush, K., Lavee, J., Pouch, S., Patel, J., Michaud, C., Shullo, M. A., Schubert, S., Angelini, A., Carlos, L., Mirabet, S., ... Reinhardt, Z. (2023). The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung*

- Transplantation*, 42(5), e1–e141.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>
185. Venema, C. S., Erasmus, M. E., Mariani, M., Voors, A. A., & Damman, K. (2021). Post-transplant inotrope score is associated with clinical outcomes after adult heart transplantation. *Clinical Transplantation*, 35(8), e14347. <https://doi.org/10.1111/ctr.14347>
 186. Villanueva, J. E., Chew, H. C., Gao, L., Doyle, A., Scheuer, S. E., Hicks, M., Jabbour, A., Dhital, K. K., & Macdonald, P. S. (2021). The Effect of Increasing Donor Age on Myocardial Ischemic Tolerance in a Rodent Model of Donation After Circulatory Death. *Transplantation Direct*, 7(6), e699. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001148>
 187. Wang, Y., Liu, H., Patel, S., Sangkum, L., & Liu, G. L. (2022). Trends in Perioperative Cardiac Output Monitoring Techniques. *Journal of Anesthesia and Translational Medicine*, 1(2), 1–6. <https://doi.org/10.58888/2957-3912-20220201>
 188. Webb, S. T. (2008). Caution in the administration of adrenaline in cardiac arrest following cardiac surgery. *Resuscitation*, 78(1), 101. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.03.001>
 189. Weis, F., Beiras-Fernandez, A., Kaczmarek, I., Sodian, R., Kur, F., Weis, M., Schmoeckel, M., & Reichart, B. (2009). Levosimendan: A New Therapeutic Option in the Treatment of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 28(5), 501–504. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.01.017>
 190. Warmeskerken, G. K. van, Lardenoye, J.-W. H., Hill, S. E., Grocott, H. P., Phillips-Bute, B., Smith, P. K., Reves, J. G., & Newman, M. F. (2000). Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part II.

- Neurologic outcome. *The Annals of Thoracic Surgery*, 69(4), 1077–1083.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01443-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01443-5)
191. Williams, C., Pasrija, D., Pierre, L., & Keenaghan, M. (2025). Arterial Lines. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499989/>
 192. Xie, C., He, L., Shen, M., Yao, Y., & The Evidence in Cardiovascular Anesthesia (EICA) Group. (2025). The association of pulmonary artery catheterization utilization and surgical patients' outcomes: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 20(1), 227. <https://doi.org/10.1186/s13019-025-03416-8>
 193. Xiong, T., Yim, W. Y., Chi, J., Wang, Y., Lan, H., Zhang, J., Sun, Y., Shi, J., Chen, S., & Dong, N. (2024). The Utility of the Vasoactive-Inotropic Score and Its Nomogram in Guiding Postoperative Management in Heart Transplant Recipients. *Transplant International*, 37, 11354. <https://doi.org/10.3389/ti.2024.11354>
 194. Zhang, H., Zhao, M., & Liu, Y. (2024). Breaking Boundaries: Novel Effects of Levosimendan in Various Diseases. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology*, 100005–100005. <https://doi.org/10.53941/ijddp.2024.100005>
 195. Zhao, M., Hou, Y., Yuan, M., Ma, S., & Yue, Y. (2025). Clinical efficacy and hemodynamic effects of levosimendan in cardiac surgery patients after surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-03316-3>
 196. Zhu, C., Su, Y., Juriasingani, S., Zheng, H., Veramkovich, V., Jiang, J., Sener, A., Whiteman, M., Lacefield, J., Nagpal, D., Alotaibi, F., Liu, K., & Zheng, X. (2019). Supplementing preservation solution with mitochondria-targeted H₂S donor AP39 protects cardiac grafts from prolonged cold

- ischemia–reperfusion injury in heart transplantation. *American Journal of Transplantation*, 19(11), 3139–3148. <https://doi.org/10.1111/ajt.15539>
197. Zhu, M. Z. L., Marasco, S. F., Evans, R. G., Kaye, D. M., & McGiffin, D. C. (2024). Acute Kidney Injury after Heart Transplantation: Risk Stratification is Good; Risk Modification is Better—But can we do it? *Transplantation Direct*, 10(6), e1635. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001635>

ДОДАТОК 1

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

2. Chaikovska S, Sudakevych S, Todurov B, Falk CS, Kovtun G, Kuzmych I, Melnyk M, Taranov M, Shpachuk A. Expanding the criteria for selection of donor hearts using normothermic regional perfusion in brain-dead donors. *East Ukr Med J.* 2025;13(1):81-92
3. Chaikovska S, Todurov B, Kovtun G, Sudakevych S, Melnyk M, Kuzmych I, Swol J, Merza AS, Maruniak S. Thoracoabdominal normothermic regional perfusion in donors with neurological determination of death extends organ donors pool. *Perfusion.* 2025 Apr;40(1_suppl):46S-53S. doi: 10.1177/02676591251329895. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40263907.
4. B. Todurov, S. Chaikovska, G. Kovtun, M. Melnyk, I. Kuzmych, S. Sudakevych. Heart Transplantation in Ukraine During Wartime: A Retrospective Cohort Study of Standard and Marginal Donor Outcomes. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2025.
5. Kuzmych, I. M., & Zgrzeblowska, L. V. (2025). Pulmonary artery catheterization in the early posttransplant period: routine need or selective hemodynamic control strategy? *Likars'ka Sprava*, (3), 72–83. <https://doi.org/10.31640/LS-2025-3-09>

ДОДАТОК 2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всесвітній з'їзд трансплантологів серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation) 2024 – активна участь з доповіддю на тему «Transplantation in the Time of War» - Прага 10 – 13 квітня 2024 р.
2. Тези LXVII науково – практичну конференцію «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» - активна участь з доповіддю на тему «Особливості виконання трансплантації серця під час війни», Тернопіль 13-14 червня 2024 р.
3. Доповідь на 17-й щорічний конгрес Євро – Азіатському зїзді кардіо – торакальних хірургів - активна участь з доповіддю «Heart transplantation during the war: breaking barriers and exploring new frontiers» - Ясси, Румунія, 17-20 жовтня 2024.
4. Постерна доповідь на Всесвітній з'їзд дитячих кардіологів та кардіохірургів PICS 2024 – активна участь з доповіддю на тему «Pediatric heart transplantation during the war: Breaking barriers and exploring new frontiers» - Сан – Дієго, Каліфорнія, США.
5. Активна участь з доповіддю на 38 Європейський зїзд кардіо – торакальних хірургів (EACTS 2024) – активна участь з доповіддю на тему «Трансплантація серця у воєнний час» - 9-12 жовтня 2024 – Лісабон, Португалія.
6. Активна доповідь на Німецькому з'їзді трансплантологів (DTG 2024) – Фрайбург, Німеччина 07-10 листопада 2024 р.
7. Доповідь на Скандинавському з'їзді кардіо-торакальних трансплантологів (SATS - 2024), Готеборг, Швеція, 2024.
8. Доповідь на Transplant Meeting у Langone Transplant Center, Нью - Йорк, США, липень 2024.

9. Доповідь на почесній лекції Dinon Memorial Lecture у Thomas Jefferson University Hospital, Філадельфія, США 2024.