

ПРИМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАТА ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СИСТЕМЫ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В. В. Ломиворотов, В. А. Шмырев, М. Н. Дерягин,
С. М. Ефремов, И. А. Корнилов, А. М. Чернявский

Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

Use of Prothrombin Complex Concentrate in Patients during Heart Transplantation after Implantation of a Left Ventricular Mechanical Support System

V. V. Lomivorotov, V. A. Shmyrev, M. N. Deryagin,
S. M. Efremov, I. A. Kornilov, A. M. Chernyavsky

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk

Трансплантация сердца у пациентов после имплантации устройств механической поддержки сердца сопряжена с крайне высоким риском развития периоперационного кровотечения. В настоящее время с целью снижения объема кровотечения у такой группы пациентов используется рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови. Параллельно в литературе появляются данные о тромбоземболических осложнениях, обусловленных его введением. В данной работе описан случай применения концентрата протромбинового комплекса у пациента при эксплантации системы обхода левого желудочка и последующей ортотопической трансплантации сердца на фоне выраженной гипокоагуляции. В конце операции использовалось 1200 МЕ препарата при сохраняющемся темпе кровотечения более 1000 мл/час. В первые 24 часа после операции темп дренажного отделяемого составил менее 100 мл/час. На второй день после операции при выполнении контрольной обзорной рентгенограммы органов грудной клетки выявлен массивный левосторонний гидроторакс. Под торакоскопическим контролем выполнена ревизия левой плевральной полости, эвакуировано 1000 мл сгустков крови. Несмотря на то, что использование концентрата протромбинового комплекса не предотвратило повторное вмешательство, его применение видится обещающей стратегией при жизнеугрожающих кровотечениях у пациентов после эксплантации устройств механической поддержки сердца. Требуется дальнейшие многоцентровые исследования с целью определения эффективности и безопасности концентрата протромбинового комплекса в кардиохирургии. *Ключевые слова:* рекомбинантный активированный VII фактор свертывания крови, концентрат протромбинового комплекса, устройство механической поддержки сердца, ортотопическая трансплантация сердца.

Heart transplantation in patients after implantation of mechanical cardiac support devices entails an extremely high risk for perioperative bleeding. Recombinant activated coagulation factor VII is presently used to reduce the volume of bleeding in this patient group. There are parallel data on its administration-induced thromboembolic events in the literature. This paper describes a case of using a prothrombin complex concentrate in a patient during explantation of a left ventricular bypass system and subsequent orthotopic heart transplantation in the presence of significant hypocoagulation. At the end of a surgery, 1200 IU of the agent was used at a remaining bleeding rate of more than 1000 ml/hour. Within the first 24 hours after surgery, the rate of discharge drainage was less than 100 ml/hour. A control plain chest X-ray study revealed massive left-sided hydrothorax on day 2 postsurgery. The left pleural cavity was revised under thoracoscopic guidance and 1000 ml of blood clots were evacuated. Although the administration of prothrombin complex concentrate did not guard against re-intervention, its use seems a promising strategy in life-threatening bleedings in patients after explantation of mechanical cardiac support devices. Further multicenter investigations are required to determine the efficacy and safety of prothrombin complex concentration in cardiac surgery. *Key words:* Recombinant activated coagulation factor VII, prothrombin complex concentration, mechanical cardiac support device, orthotopic heart transplantation.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Шмырев Владимир Анатольевич (Shmyrev V. A.)
E-mail: shmyrevv@gmail.com

Введение

Трансплантация сердца у пациентов после имплантации устройств механической поддержки сердца сопряжена с крайне высоким риском развития периперационного кровотечения [1]. В настоящее время с целью снижения объема кровотечения у такой группы пациентов используется рекомбинантный активированный VII фактор (rFVIIa) свертывания крови. По данным литературы [2], при его использовании значительно снижается общий объем кровопотери и потребность в инфузии препаратов донорской крови у пациентов после имплантации устройств механической поддержки сердца. В то же время в литературе появляются данные о тромбоемболических осложнениях, обусловленных введением рекомбинантного активированного VII фактора [3]. В данной работе мы представили первый опыт применения концентрата протромбинового комплекса у пациента при эксплантации системы обхода левого желудочка и последующей ортотопической трансплантации сердца.

Материал и методы

Описание клинического случая. Пациент 20 лет поступил в клинику с дилатационной кардиомиопатией для выполнения ортотопической трансплантации сердца. По причине выраженной левожелудочковой недостаточности (фракция выброса левого желудочка составляла 15%) пациенту 10 месяцев назад была выполнена имплантация системы обхода левого желудочка (INCOR, Berlin Heart, Germany). Через два месяца после имплантации устройства у пациента развился ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, несмотря на принимаемые аспирин и варфарин. Вследствие этого целевые значения международного нормализованного отношения и активированного протромбинового времени были дополнительно увеличены. К моменту повторной госпитализации неврологического дефицита не было.

При исследовании системы гемостаза за 4 дня до операции трансплантации сердца определялась гипокоагуляция: активированное протромбиновое время 104,1 сек, протромбиновое время 36,1 сек, фибриноген 3 г/л, международное нормализованное отношение 3,83, количество тромбоцитов 83000 ед/л.

Вводная анестезия проводилась внутривенной инфузией мидазолама, фентанила, рокурония. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлурана и внутривенной инфузией фентанила. Использовалось нормотермическое искусственное кровообращение (температура в носоглотке — 36,3°C). Во время искусственного кровообращения 1 доза эритроцитарной массы была добавлена в прайм аппарата искусственного кровообращения (Нв 7,5 г/дл). Длительность искусственного кровообращения составила 240 минут, длительность окклюзии аорты — 120 минут, длительность общей ишемии донорского трансплантата 250 минут. После прекращения искусственного кровообращения гепарин нейтрализован протамин сульфатом в дозе 1:1. С целью гемостаза проведена инфузия 6 доз донорской свежемороженой плазмы, 7 доз криопреципитата, 5 доз тромбоцитарной массы. Несмотря на проводимую терапию, темп кровотечения сохранялся более 1000 мл/час. Было принято решение о введении 1200 МЕ концентрата протромбинового комплекса (Протромплекс 600).

Гемодинамика пациента поддерживалась инфузией добутамина (3,6 мкг/кг/мин), норадреналина (0,11 мкг/кг/мин) и адреналина (0,07 мкг/кг/мин). Частота сердечных сокращений поддерживалась на уровне 100 в минуту с помощью наружной электрокардиостимуляции. Пациент был переведен в палату послеоперационного наблюдения. В первые 24 часа по-

сле операции темп дренажного отделяемого составил менее 100 мл/час. В течение пяти часов после операции больному было перелито еще 6 доз донорской свежемороженой плазмы и 2 дозы эритроцитарной массы. Через 4 часа после операции уровень активированного протромбинового времени снизился до 47,7 секунд, протромбинового времени до 17,9 секунд и международного нормализованного отношения до 1,55. Пациент через 6 часов после перевода в палату послеоперационного наблюдения был переведен на спонтанное дыхание и экстубирован.

На второй день после операции, при выполнении контрольной обзорной рентгенограммы органов грудной клетки выявлен массивный левосторонний гидроторакс. Под торакоскопическим контролем выполнена ревизия левой плевральной полости, эвакуировано 1000 мл сгустков крови. Во время операции препараты донорской крови не применяли, в дальнейшем послеоперационном периоде они также не потребовались. Пациент переведен в кардиохирургическое отделение в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

В настоящее время устройства механической поддержки сердца широко применяются у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью в качестве «bridge-терапии» для трансплантации сердца [4]. В силу их чужеродности и тромбогенности, требуется проведение постоянной антикоагулянтной терапии [5]. Так как операция трансплантации сердца — это экстренное вмешательство, она связана с крайне высоким риском массивного периперационного кровотечения в более чем половине случаев [6]. В то же время инфузия препаратов донорской крови может стать причиной послеоперационной инфекции, летальности в раннем послеоперационном периоде, увеличивает общую продолжительность госпитализации [7, 8]. У пациентов с жизнеугрожающим кровотечением на фоне приема антикоагулянтов (варфарин или иные антагонисты витамина К) показана быстрая реверсия гипокоагуляции в случае, если риск тромботических осложнений меньше, чем риск продолжающегося кровотечения [9]. Для быстрого устранения гипокоагуляции могут быть использованы препараты факторов свертывания крови. Рекомбинантный VIIa фактор (rFVIIa, Novoseven, Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ) одобрен только для контроля кровотечения у пациентов с гемофилией. В кардиохирургии rFVIIa применяется не по прямому назначению в случаях, когда применение обычных гемостатических препаратов неэффективно [10, 11]. Рекомбинантный VII фактор используется и при ортотопической трансплантации сердца после удаления устройств механической поддержки сердца. Однако в работе M. J. Gandhi [12] показано, что при его использовании у пациентов после трансплантации сердца или имплантации устройств механической поддержки сердца у 5 из 17 пациентов наблюдались тромбоемболические осложнения.

Один из последних мета-анализов (470 пациентов) показал, что при использовании rFVIIa у кардиохирургических пациентов достоверно увеличивается частота инсультов [12]. Авторы не рекомендовали рутинное использование VII фактора свертывания крови в кардиохирургии.

Препараты концентрата протромбинового комплекса (II, VII, IX, X, протеины C и S) являются сбалансированными. В работе Bruce D. и Nokes T. показана эффективность и безопасность применения концентрата протромбинового комплекса в кардиохирургии [13].

По нашим данным, это первый опыт применения концентрата протромбинового комплекса для реверсии эффекта антикоагулянтной терапии при ортотопической трансплантации сердца после имплантации устройства механической поддержки сердца. Данный пациент получал повышенные дозы антикоагулянтов, так как за 8 месяцев до операции у пациента был ишемический инсульт и риск повторной тромбэмболии сохранялся. Мы использовали дозу концентрата 17 МЕ/кг. Однако ни одно руководство, включая инструкцию к препарату, не определяет четкий способ дозирования, применимый для

рутинной практики. В то же время, по данным некоторых авторов, дозой 500–1000 МЕ можно достигнуть адекватного гемостаза [15, 16]. Мы вводили концентрат протромбинового комплекса одновременно с инфузией препаратов донорской крови и не могли оценить его непосредственное влияние на гемостаз. Не использовалась и тромбоэластография для дозирования препаратов крови и протромбинового комплекса.

Несмотря на то, что использование концентрата протромбинового комплекса и не предотвратило повторное вмешательство, мы рассматриваем его применение как обнадеживающую стратегию у данной группы пациентов. Требуются дальнейшие многоцентровые исследования с целью определения эффективности и безопасности препаратов концентрата протромбинового комплекса в кардиохирургии.

Литература

1. McCarthy P.M., Sabik J.F. Implantable circulatory support devices as a bridge to heart transplantation. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 6 (3): 174–180.
2. Masud F., Bostan F., Chi E., Pass S.E., Samir H., Stuebing K., Liebl M.G. Recombinant factor VIIa treatment of severe bleeding in cardiac surgery patients: a retrospective analysis of dosing, efficacy, and safety outcomes. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (1): 28–33.
3. O'Connell K.A., Wood J.J., Wise R.P., Lozier J.N., Braun M.M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA.* 2006; 295 (3): 293–298.
4. Шумаков Д.В., Шемакин С.Ю., Козлов И.Л., Попцов В.Н., Корнер А.Я., Романов О.В., Нехрест А.Н., Халилулин Т., Пестрецова Т.В., Шмерко Н.П., Шумаков В.И. Первый в Российской Федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса INCOR для левожелудочкового обхода. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* 2007; 9 (1): 19–27.
5. Didisheim P., Olsen D.B., Farrar D.J., Portner P.M., Griffith B.P., Pennington D.G., Joist J.H., Schoen F.J., Gristina A.G., Anderson J.M. Infection and thromboembolism with implantable cardiovascular devices. *ASAIO Trans.* 1989; 35 (1): 54–70.
6. Dembitsky W.P., Tector A.J., Park S., Moskowitz A.J., Gelijns A.C., Ronan N.S., Piccione W.Jr., Holman W.L., Furukawa S., Weinberg A.D., Heatley G., Poirier V.L., Damme L., Long J.W. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (6): 2123–2129.
7. Koch C.G., Li L., Duncan A.I., Mihaljevic T., Cosgrove D.M., Loop F.D., Starr N.J., Blackstone E.H. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1608–1616.
8. Марутян З.Г., Никифоров Ю.В., Казанцев А.Б., Тер-Григорян А.А. Современные кровесберегающие технологии при реконструкции таза. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (4): 66–69.
9. Baglin T.P., Keeling D.M., Watson H.G. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br. J. Haematol.* 2006; 132 (3): 277–285.
10. DiDomenico R.J., Massad M.G., Kpodonu J., Navarro R.A., Geha A.S. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2005; 127 (5): 1828–1835.
11. Punn E.G., Шницман М. Н. Значение экспресс-диагностики дисфункции системы гемостаза у больных с травмой и острой кровопотерей. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (3): 57–60.
12. Gandhi M.J., Pierce R.A., Zhang L., Moon M.R., Despotis G.J., Moazami N. Use of recombinant factor VII for severe coagulopathy post ventricular assist device of orthotopic heart transplantation. *J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 2: 32.
13. Ponschab M., Landoni G., Biondi-Zoccai G., Bignami E., Frati E., Nicolotti D., Monaco F., Pappalardo F., Zangrillo A. Recombinant activated factor VIII increases stroke in cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011; 25 (5): 804–810.
14. Bruce D., Nokes T.J. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care.* 2008; 12 (4): R105.

15. Whitlock R., Crowther M.A., Ng H.J. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment – an evidence-based review. *Crit. Care Clin.* 2005; 21 (3): 589–610.
16. Pabinger I., Brenner B., Kalina U., Knaub S., Nagy A., Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J. Thromb Haemost.* 2008; 6 (4): 622–631.

References

1. McCarthy P.M., Sabik J.F. Implantable circulatory support devices as a bridge to heart transplantation. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 6 (3): 174–180.
2. Masud F., Bostan F., Chi E., Pass S.E., Samir H., Stuebing K., Liebl M.G. Recombinant factor VIIa treatment of severe bleeding in cardiac surgery patients: a retrospective analysis of dosing, efficacy, and safety outcomes. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (1): 28–33.
3. O'Connell K.A., Wood J.J., Wise R.P., Lozier J.N., Braun M.M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA.* 2006; 295 (3): 293–298.
4. Shumakov D.V., Shemakin S.Yu., Kozlov I.L., Poptsov V.N., Korner A.Ya., Romanov O.V., Nekhrest A.N., Khalilulin T., Pestretsova T.V., Shmerko N.P., Shumakov V.I. Pervyy v Rossiyskoy federatsii опыт primeneniya v klinike implantiruемого oseвого nasosa INCOR dlya levozheludochkovogo obkhoda [Первый в Российской Федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса INCOR для левожелудочкового обхода]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov.* 2007; 9 (1): 19–27. [In Rus].
5. Didisheim P., Olsen D.B., Farrar D.J., Portner P.M., Griffith B.P., Pennington D.G., Joist J.H., Schoen F.J., Gristina A.G., Anderson J.M. Infection and thromboembolism with implantable cardiovascular devices. *ASAIO Trans.* 1989; 35 (1): 54–70.
6. Dembitsky W.P., Tector A.J., Park S., Moskowitz A.J., Gelijns A.C., Ronan N.S., Piccione W.Jr., Holman W.L., Furukawa S., Weinberg A.D., Heatley G., Poirier V.L., Damme L., Long J.W. Left ventricular assist device performance with long-term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (6): 2123–2129.
7. Koch C.G., Li L., Duncan A.I., Mihaljevic T., Cosgrove D.M., Loop F.D., Starr N.J., Blackstone E.H. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1608–1616.
8. Marutyany Z.G., Nikiforov Yu.V., Kazantsev A.B., Ter-Grigoryan A.A. Sovremennye krovesberegayushchie tekhnologii pri rekonstruktsii taza [Современные кровесберегающие технологии при реконструкции таза]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6(4): 66–69. [In Rus].
9. Baglin T.P., Keeling D.M., Watson H.G. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br. J. Haematol.* 2006; 132 (3): 277–285.
10. DiDomenico R.J., Massad M.G., Kpodonu J., Navarro R.A., Geha A.S. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest.* 2005; 127 (5): 1828–1835.
11. Ripp E.G., Shpisman M. N. Znachenie ekspress-diagnostiki disfunktsii sistemy gemostaza u bolnykh s travmoy i ostroyu krovopoterey [Значение экспресс-диагностики дисфункции системы гемостаза у больных с травмой и острой кровопотерей]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (3): 57–60. [In Rus].

12. *Gandhi M.J., Pierce R.A., Zhang L., Moon M.R., Despotis G.J., Moazami N.* Use of recombinant factor VII for severe coagulopathy post ventricular assist device of orthotopic heart transplantation. *J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 2: 32.
13. *Ponschab M., Landoni G., Biondi-Zoccai G., Bignami E., Frati E., Nicolotti D., Monaco F., Pappalardo F., Zangrillo A.* Recombinant activated factor VIII increases stroke in cardiac surgery: a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2011; 25 (5): 804–810.
14. *Bruce D., Nokes T.J.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care.* 2008; 12 (4): R105.
15. *Whitlock R., Crowther M.A., Ng H.J.* Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment — an evidence-based review. *Crit. Care Clin.* 2005; 21 (3): 589–610.
16. *Pabinger I., Brenner B., Kalina U., Knaub S., Nagy A., Ostermann H.* Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anti-coagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J. Thromb Haemost.* 2008; 6 (4): 622–631.

Поступила 31.01.12

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ КОНГРЕССОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ, СИМПОЗИУМОВ, ШКОЛ, СЕМИНАРОВ В 2013 гг.

31 августа—3 сентября, Leipzig, Germany
35th ESPEN Congress on clinical Nutrition & Metabolism
www.espen.org

5—7 сентября, Geneva, Switzerland
Конгресс Европейского общества
Детской анестезиологии
www.euroespa.org

13—17 сентября, Москва—Тверь—Ярославль, Россия
VI Съезд Ассоциации
анестезиологов-реаниматологов ЦФО

14—17 сентября, Красноярск, Россия
IV Международный конгресс
по респираторной поддержке
www.congress-kr.ru

25—26 сентября, Krakow, Poland
Конгресс Европейского совета
по реанимации (ERC 2013)
www.erc.edu

5—9 октября, Paris, France
26-й конгресс Европейского общества
интенсивной медицины (ESICM)
www.esicm.org

11—14 октября, Maastricht, Netherlands
11-я конференция Европейского общества
перитонеального диализа (EuroPD)
www.europd.com

12—16 октября, San Francisco, USA Paris, France
Конгресс Американского общества анестезиологов
(ASA Annual Meeting 2013)
www.asahq.org/Annual-Meeting.aspx

Дополнительная информация:
[http://www.researchraven.com/conferences/
category/acute-care.aspx](http://www.researchraven.com/conferences/category/acute-care.aspx)