

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-118-122

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОСИМЕНДАНА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВА ЭКМО

С.В. Журавель, В.Э. Александрова, И.И. Уткина, Н.К. Кузнецова, Е.А. Тарабрин
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Одним из наиболее грозных осложнений в раннем послеоперационном периоде после трансплантации легких является развитие сердечно-сосудистой недостаточности. В то же время опыт применения левосимендана в раннем периоде после трансплантации легких в настоящее время незначителен и остается дискуссионным. Представлен клинический случай успешного применения левосимендана у пациента с правожелудочковой сердечной недостаточностью при трансплантации легких в условиях использования центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО).

Ключевые слова: левосимендан, трансплантация легких, правожелудочковая сердечная недостаточность.

LEVOSIMENDAN IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS ON VA-ECMO

S.V. Zhuravel', V.E. Aleksandrova, I.I. Utkina, N.K. Kuznetsova, E.A. Tarabrin

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Chronic heart failure is one of the most dreadful complications in the early postoperative period following lung transplantation. At the same time, the effect of using levosimendan in the early post-lung transplant period is currently insignificant and remains debatable. This paper presents a clinical case where levosimendan was successfully used in a patient with right ventricular heart failure during lung transplantation undergoing central venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO).

Keywords: levosimendan, lung transplantation, right ventricular heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация легких (ТЛ) выполняется пациентам с терминальными стадиями заболеваний органов дыхания, когда остальные методы лечения неэффективны [1–3].

В настоящее время, по данным Российского трансплантологического общества (РТО), ТЛ осуществляется в 4 центрах [4]. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского к 2019 году выполнено более 60 двусторонних трансплантаций легких. Ранний послеоперационный период у реципиентов легких может сопровождаться осложнениями, наиболее частыми из которых являются: кровотечения, дисфункция трансплантата, несостоятельность бронхиальных анастомозов. По данным литературы, в 20–30% случаях после ТЛ развивается острое почечное повреждение (ОПП),

с показаниями для проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), у 40% пациентов в раннем послеоперационном периоде регистрируются нейрокognитивные расстройства [5–8]. Одним из наиболее грозных осложнений является развитие сердечно-сосудистой недостаточности. У реципиентов легких часто встречается отсроченное восстановление функции правого желудочка (ПЖ) вследствие высокой легочной гипертензии, а также изолированная недостаточность левого желудочка (ЛЖ) с незначительным вовлечением ПЖ. В клинической практике интенсивной терапии левожелудочковой сердечной недостаточности (ЛЖСН) и клинически значимой дисфункции правого желудочка применяется левосимендан [9–11].

Для корреспонденции: Журавель Сергей Владимирович. Адрес: 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3. Тел. (495) 621-39-77. E-mail: zhsergey5@gmail.com

For correspondence: Zhuravel' Sergey Vladimirovich. Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation. Tel. (495) 621-39-77. E-mail: zhsergey5@gmail.com

В то же время опыт применения левосимендана в раннем периоде после трансплантации легких в настоящее время незначителен и остается дискуссионным. Встречаются единичные случаи успешного применения левосимендана.

Представляем клинический случай успешного применения левосимендана у пациента с правожелудочковой сердечной недостаточностью при трансплантации легких в условиях использования центральной вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту, 41 год, с диагнозом «нелангергансоклочный гистиоцитоз легких (легочная гипертензия 3-й степени)» успешно выполнена трансплантация легких в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Интраоперационный мониторинг при ТЛ включал непрерывный контроль электрокардиограммы (ЭКГ), измерение частоты сокращений сердца (ЧСС), пульсоксиметрию (SpO_2), инвазивное измерение параметров центральной гемодинамики: артериального давления (сАД, дАД, срАД), центрального венозного давления (ЦВД) и давления в легочной артерии катетером Swan-Ganz (ДЛА, ДЗЛА/ДЗЛК, СВ).

Вводный наркоз проводили пропофолом (2 мг/кг), фентанилом (4 мкг/кг), цисатракуриумом безилатом (150 мкг/кг). После преоксигенации 100% кислородом пациент раздельно интубирован трубкой Роберт-Шоу (№ 37). Установлен режим вентиляции с поддержкой давлением (PSV). Мониторинг параметров вентиляции (МОД, ДО, ЧДД, пикового давления вдоха – Ppeak, положительного давления конца выдоха (ПДКВ, РЕЕР) и газообмена (FiO_2 , концентрацию ингаляционного анестетика) в дыхательном контуре проводили при помощи газоанализатора Drager Primus (Германия).

Поддержание анестезии осуществляли внутривенным введением цисатракуриума безилата в дозе 1,5 мкг/кг/мин и фентанила – 100–150 мкг/кг/мин, а также с использованием ингаляционного анестетика – десфлорана (МАК 1,0–1,4). Мониторинг глубины анестезии регистрировали с помощью биспектрального индекса (BIS). В лаборатории экспресс-диагностики проводили анализ показателей кислородного статуса (pO_2 , pCO_2 , ctO_2), показателей КОС артериальной крови (PH, $sHCO_3$) и электролитного состава крови (K, Na, Ca, Cl), а также гемоглобина и гематокрита.

После индукции в анестезию и на этапе пневмонэктомии справа показатели гемодинамики определялись стабильными (АД 140–110/90–75 мм рт. ст.) При этом систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) определялось на уровне 102 мм рт. ст.

После пневмонэктомии справа отмечалась тенденция к гипотонии (АД – 75–80/41–52 мм рт. ст.), для коррекции которой на фоне возрастающей концентрации допамина (до 12,78 мг/кг/мин) был подключен добутамин – 5 мкг/кг/мин и норадреналин



Рис. 1. Рентгенологическая картина до ТЛ

Fig. 1. X-ray picture before Lungs Transplant

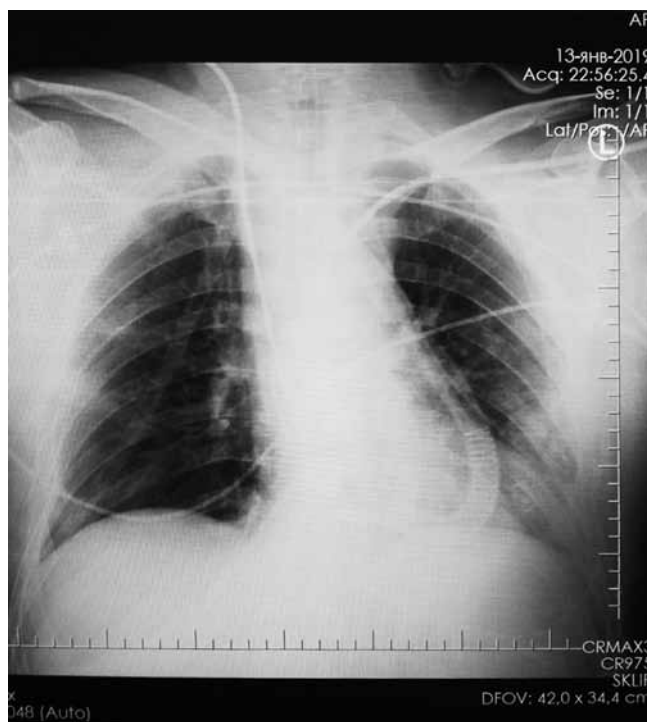


Рис. 2. Рентгенологическая картина после ТЛ

Fig. 2. X-ray picture post Lungs Transplant

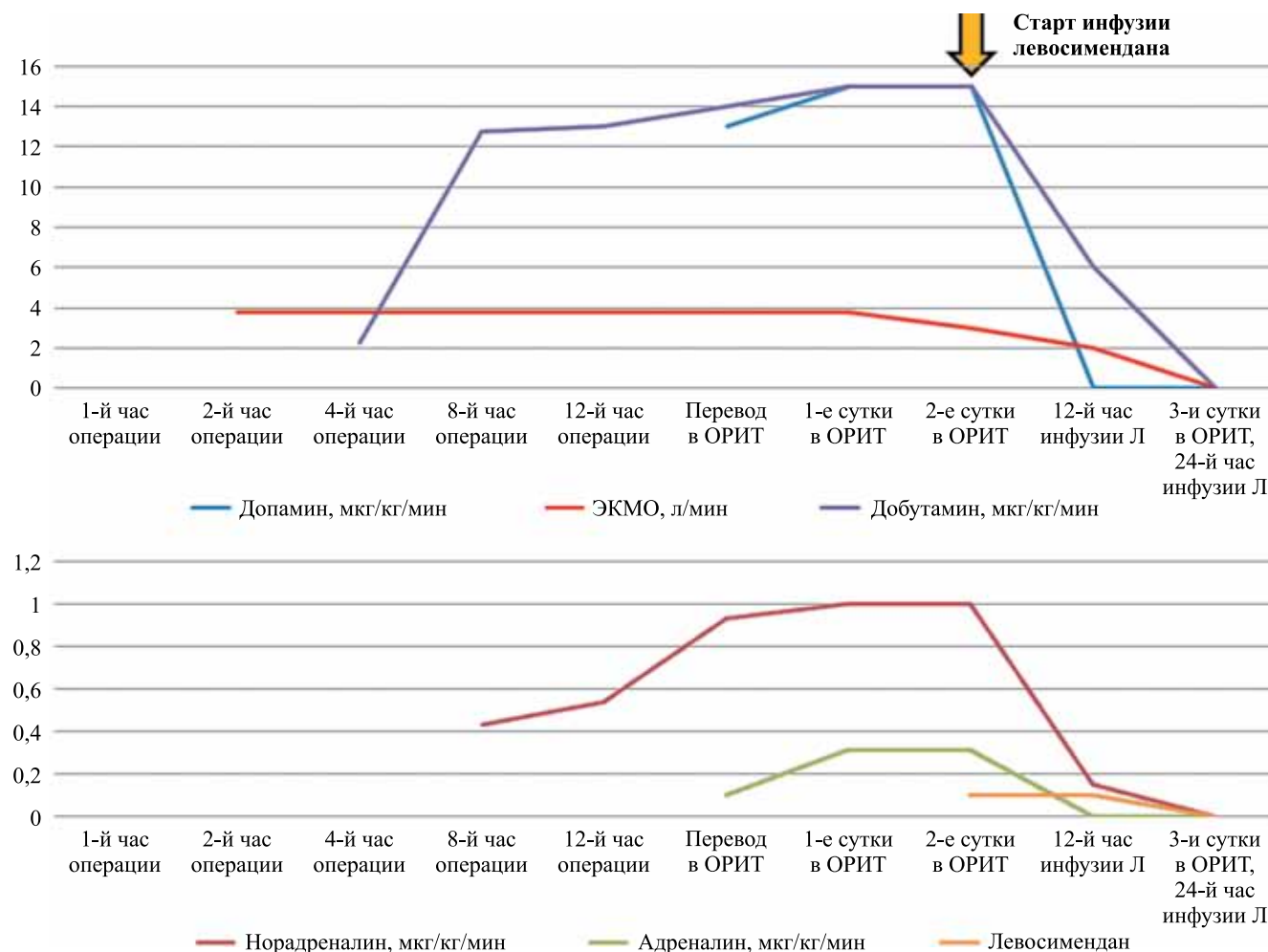


Рис. 3. Дозировка кардиотонических и инотропных препаратов в раннем послеоперационном периоде

Fig. 3. Dosage of cardiotonic and inotropic agents in the early postoperative period

с постепенным увеличением дозы до 400 нг/кг/мин. Прогрессирование резистентной к кардиотоникам и вазопрессорам гипотонии, рост уровня лактата до 7 ммоль/л, гиперкапния (увеличение уровня рСО₂ до 85 мм рт. ст.) явились показанием к использованию вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО), «центральное» подключение с производительностью 3,8 л/мин на аппарате Rotoflow (Maquet).

ТЛ была выполнена успешно. Время операции составило 13 часов 20 минут. По данным эндоскопического исследования, состояние бронхиальных анастомозов удовлетворительное. Интраоперационная кровопотеря составила 2000 мл. Пациент переведен в ОРИТ в условиях ВА ЭКМО с производительностью 4,0 л/мин.

В палате интенсивной терапии с целью стабилизации артериального давления потребовалось значительное увеличение доз кардиотоников и вазопрессоров. Так, норадреналин применяли в дозе 950 нг/кг/мин, добутамин – 14 мкг/кг/мин, допамин – 13 мкг/кг/мин, кроме того, к терапии был добавлен адреналин

в дозе 200 нг/кг/мин. SvO₂ регистрировали на уровне 55–65 при контроле в режиме online на аппарате Cardiohelp (Maquet). АД на фоне высоких доз на уровне 80–90/45–55 мм рт. ст., скорость потока ЭКМО увеличена до 4,5 л/мин.

На следующие, 2-е сутки послеоперационного периода к лекарственной терапии добавили непрерывную инфузию левосимендана со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Уже к 12-му часу после начала введения левосимендана отмечена положительная динамика. Так, дозы вводимых добутамина и норадреналина снижены до 6 мкг/кг/мин и 150 нг/кг/мин соответственно, допамин и адреналин были отменены: АД регистрировали на уровне 132–128/81–75 мм рт. ст. После завершения 24-часовой непрерывной инфузии левосимендана артериальное давление регистрировали в нормальных пределах (134–123/67–73 мм рт. ст.) без вазопрессорной и кардиотонической поддержки.

На третьи послеоперационные сутки в условиях операционной осуществили деканюляцию сосудов с остановкой ВА ЭКМО. Дальнейшее послеопера-

ционное ведение пациента проходило без значимых осложнений. Пациент выписан на 30-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжелая легочная гипертензия является фактором риска развития правожелудочковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде после двусторонней трансплантации легких. Устранение факторов, способствующих развитию и поддержанию ПЖ недостаточности, осуществляется комплексным подходом, а именно назначением поддерживающей терапии, увеличивающей сердечный выброс, коррекцией артериального давления, оптимизацией инфузионной терапии, снижением постнагрузки на ПЖ, профилактикой и лечением аритмий и инфекционных осложнений, а также применением агрессивных методов лечения, включая продолженное ВА ЭКМО в послеоперационном периоде [12, 13].

Механизм действия левосимендана основан на увеличении тропности кардиомиоцитов к кальцию. Способность к сокращению миоцита начинается с изменения конфигурации сердечного тропонина С под влиянием ионов кальция. В начале систолы левосимендан избирательно связывается насыщенным кальцием сердечным тропонином С, что приводит к стабилизации конформации этого белка, запускающей сокращение миофибрилл. В результате этого взаимодействия связь поперечных миозиновых мостиков с актином удлиняется, что приводит как к усилению силы мышечного сокращения, так и к росту количества связей в единицу времени. Следует отметить, что влияние левосимендана обратимо. Так, в диастолу при более низких концентрациях кальция лекарственное средство «освобождает» тропонин С, и как следствие, сохраняется расслабление миокарда [14].

В эксперименте на здоровых животных была продемонстрирована способность левосимендана увеличивать сократимость правого желудочка без значимого влияния на легочное сосудистое сопротивление [15]. Следует отметить еще один механизм действия левосимендана, который позволяет открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки и митохондриях. Клиническим результатом является расширение коронарных артерий и снижение давления в малом круге кровообращения [16].

Таким образом, на наш взгляд, снижение постнагрузки за счет расширения легочных сосудов в сочетании с адекватной преднагрузкой и кардиотоническим эффектом левосимендана способствовали постепенному восстановлению сердечного выброса и нормализации артериального давления.

ВЫВОДЫ

24-часовая непрерывная инфузия левосимендана привела к стабилизации гемодинамики без индукции аритмий. Данный препарат можно использовать у пациентов, перенесших ТЛ, с послеоперационной правожелудочковой недостаточностью и легочной артериальной гипертензией для получения значительного снижения систолического давления в ЛА, увеличения ударного объема сердца.

Кардиопротективные свойства левосимендана в сочетании с ВА ЭКМО, вазопрессорной поддержкой и оптимизацией инфузионной терапии позволили компенсировать явления сердечно-сосудистой недостаточности, легочной гипертензии в раннем послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005; 112: 154–235.
2. Forrest P. Anaesthesia and right ventricular failure. *Anaesth Intensive Care*. 2009 May; 37 (3): 370–385.
3. Carillo C, Pecoraro Y, Anile M, Mantovani S, Oliva A, D'Abramo A et al. Evaluation of Renal Function in Patients Undergoing Lung Transplantation. *Transplant Proc*. 2017 May; 49 (4): 699–701. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.02.036.
4. Sher Y, Mooney J, Dhillon G, Lee R, Maldonado JR. Delirium after lung transplantation: Association with recipient characteristics, hospital resource utilization, and mortality. *Clin Transplant*. 2017 May; 31 (5). doi: 10.1111/ctr.12966. Epub 2017 Apr 11.
5. Cheng TZ, Choi KJ, Honeybrook AL, Zakare-Fagbami RT, Gray AL, Snyder LD et al. Decreased Antibiotic Utilization After Sinus Surgery in Cystic Fibrosis Patients With Lung Transplantation. *Am J Rhinol Allergy*. 2019 July; 33 (4): 354–358. doi: 10.1177/1945892419830624.
6. Missant C, Rex S, Segers P, Wouters PF. Levosimendan improves right ventriculovascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction. *Crit Care Med*. 2007; 35: 707–715.
7. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail*

- Rev. 2016; 21 (3): 347–356. doi: 10.1007/s10741-016-9562-7.
8. *Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF.* Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2339–2343.
 9. *Cavusoglu Y, Beyaztas A, Birdane A, Ata N.* Levosimendan and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Jul; 11 (7): 478–480. doi: 10.2459/JCM.0b013e32833a0a0b.
 10. *Cavusoglu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirustu C, Gorenek B et al.* Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol.* 2008; 127: e188–e191.
 11. *Chanchlani R, Joseph Kim S, Kim ED, Banh T, Borges K, Vasilevska-Ristovska J et al.* Incidence of hyperglycemia and diabetes and association with electrolyte abnormalities in pediatric solid organ transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Sep; 32 (9): 1579–1586. Published online 2017 Jul 27. doi: 10.1093/ndt/gfx205.
 12. *Хубутія МШ, Тарабрін ЕА, Журавель СВ і др.* Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для обеспечения двусторонней трансплантации легких. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 2: 66–74. *Khubutiya MSh, Tarabrin EA, Zhuravel' SV i dr.* Opyt primeneniya ekstrakorporal'noy membrannoy oksigenatsii dlya obespecheniya dvustoronney transplantatsii legkikh. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; 2: 66–74.
 13. *Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM et al.* Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan; 53 (1): 1801906. doi: 10.1183/13993003.01906-2018.
 14. *Sundberg S, Lilleberg J, Nieminen MS et al.* Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 1061–1066.
 15. *Leather HA, Ver Eycken K, Segers P et al.* Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2339–2343.
 16. *Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX.* The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *JACC.* 2004; 43: 2177–2182.

*Статья поступила в редакцию 8.08.2019 г.
The article was submitted to the journal on 8.08.2019*