

lek. med. Tomasz Krzysztof Nałęcz

**Ocena skuteczności leczenia zespołu małego rzutu po
operacjach wrodzonych wad serca za pomocą
transmembranowej oksygenacji pozaustrojowej (ECMO)**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i
nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. med. Wojciech Mrówczyński



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2022

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	7
1.1. Zarys historii ECMO	7
1.2. Wskazania i przeciwwskazania do ECMO	8
1.3. Metody dostępu naczyniowego	10
1.4. Rola ECMO w kardiologii dziecięcej	11
2. Cel pracy	13
3. Materiał badawczy	14
3.1. Okres i miejsce badań	14
3.2. Badana grupa pacjentów	16
4. Metody	21
4.1. Model badania	21
4.2. Zabieg i postępowanie pooperacyjne	21
4.2.1. Operacja kardiologiczna	21
4.2.2. Postępowanie pooperacyjne	22
4.3. Wskazania do podłączenia do ECMO w badanej grupie pacjentów	22
4.3.1. Niemożność odłączenia od krążenia pozaustrojowego	22
4.3.2. Zespół małego rzutu na oddziale pooperacyjnym	23
4.4. Sposób podłączenia do ECMO	23
4.5. Prowadzenie ECMO	24
4.5.1. Badania laboratoryjne	25
4.5.2. Antykoagulacja i leczenie preparatami krwio pochodnymi	25
4.5.3. Drenaż	25
4.5.4. Echokardiograficzne i ultrasonograficzne badania przesiewowe	26
4.5.5. Leczenie nerkozastępcze	27
4.5.6. Terapia levosimendanem	27
4.6. Odłączanie od wspomaganie ECMO – dekaniulacja	28
4.7. Powikłania podczas ECMO	28
4.8. Interwencje w trakcie ECMO	29
4.9. Śmiertelność	29
4.10. Badane zmienne	30
4.11. Metody Statystyczne	32
4.11.1. Ocena normalności rozkładu zmiennych	32
4.11.2. Statystyka opisowa	32

4.11.3 Porównania zmiennych bez rozkładu normalnego.....	33
4.11.4 Istotność statystyczna.....	33
5. Wyniki.....	34
5.1 Prowadzenie wspomaganie ECMO.....	34
5.2 Reoperacja.....	34
5.3 Tryb wspomaganie ECMO	35
5.4. Parametry biochemiczne w trakcie prowadzenia ECMO	36
5.4.1 Wartości pH podczas ECMO	36
5.4.2 Wartości stężenia mleczanów w trakcie ECMO	37
5.4.3 Wartości SF i EF w trakcie ECMO.....	38
5.5 Problemy i interwencje w trakcie prowadzenia terapii ECMO.....	40
5.5.1 Krwawienie, koagulopatie.....	40
5.5.2 Powikłania neurologiczne	42
5.5.3 Powikłania nerkowe	42
5.5.4 Interwencje podczas ECMO	45
5.5.5 Powikłania techniczne.....	45
5.6 Zakończenie wspomaganie.	46
5.7 Efekt zastosowania levosimendanu.....	53
6. Dyskusja	55
6.1 Różnice wewnątrzgrupowe w populacji pacjentów.	55
6.2 Tryb wspomaganie ECMO.	56
6.3 Parametry biochemiczne i funkcja skurczowa mięśnia sercowego podczas ECMO.	57
6.4 Krwawienie, koagulopatie.....	58
6.5 Powikłania neurologiczne.	59
6.6 Powikłania nerkowe.	60
6.7 Powikłania techniczne i rok przeprowadzenia ECMO	61
6.8 Terapia Levosimendanem.	62
6.9. Zakończenie wspomaganie ECMO i śmiertelność.....	62
7. Ograniczenia pracy	65
8. Wnioski.....	66
9. Streszczenie polskie	67
10. Streszczenie angielskie	69
11. Piśmiennictwo	71

Wykaz skrótów:

ACT - activated clotting time - aktywowany czas krzepnięcia

APTT - activated partial thromboplastin time - czas kaolinowo-kefalinowy

ASD - atrial septal defect - ubytek przegrody międzyprzedsionkowej

AVSD - atrio-ventricular septal defect - całkowity kanał przedsionkowo-komorowy

BSA - body surface area - pole powierzchni ciała

BWG - Bland-White-Garland syndrome - zespół Bland-White-Garland

COVID-19 – coronavirus diseases 2019 – koronawirus 2019

CPB - cardiopulmonary bypass - krążenie pozaustrojowe

d-TGA - transposition of the great arteries - przełożenie wielkich pni tętniczych

ECHO - badanie echokardiograficzne

ECMO - extracorporeal membrane oxygenation - transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa

ECPR - extracorporeal cardiopulmonary resuscitation - pozaustrojowa resuscytacja krążeniowo-oddechowa

EF - ejection fraction - frakcja wyrzutowa

ELSO - Extracorporeal Life Support Organization

HAA - hypoplastic aortic arch - hipoplazja łuku aorty

INR - international normalized ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany

LCO - low cardiac output - zespół małego rzutu serca

LVAD - left ventricular assist device - urządzenie wspomagające pracę lewej komory

LVOTO - left ventricular outflow tract obstruction - zwężenie drogi wypływu lewej komory

MI - mitral insufficiency - niedomykalność mitralna

NIRS – near infrared spectroscopy - saturacja mózgowa

OP - oddział pooperacyjny

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

RVOTO - right ventricular outflow tract obstruction - zwężenie drogi wypływu prawej komory

SF - shortening fraction - frakcja skracania

SV- single ventricle - pojedyncza komora

TAPVR - total anomalous pulmonary venous return - całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych

ToF - Fallot's tetralogy - tetralogia Fallota

USG - badanie ultrasonograficzne

V-A ECMO - veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation - żylna-tętnicza transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa

VSD - ventricular septal defect - ubytek przegrody międzykomorowej

VV-ECMO - veno-venous extracorporeal membrane oxygenation - żylna-żylna transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa

WHO – World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Słowa kluczowe: ECMO, zespół małego rzutu, wrodzone wady serca, kardiochirurgia dziecięca, levosimendan

1. Wstęp

1.1. Zarys historii ECMO

Pierwsza operacja na sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego - *cardiopulmonary bypass* (CPB) - została przeprowadzona 6 maja 1953 r. przez Johna Gibbona, który wykonał korekcję ubytku przegrody międzyprzedsionkowej - *atrial septal defect* (ASD) u 18 letniej pacjentki. Okazało się to krokiem milowym w rozwoju kardiochirurgii¹. W kolejnych latach kontynuowano badania nad udoskonaleniem technologii CPB, w tym nad sposobami poprawy wymiany gazowej. W 1954 r. C. W. Lillehei wraz z R. DeWall zastosowali pierwszy raz oksygenator workowy, a następnie w 1957r, K. Kammermeyer użył syntetycznej gumy silikonowej do budowy oksygenatora membranowego^{2,3}. Ten ostatni rodzaj oksygenatora umożliwiał sprawniejszą wymianę gazową oraz zmniejszenie hemolizy - dzięki temu poprawił efektywność i zwiększył bezpieczeństwo CPB.

Pogłębienie wiedzy dotyczącej fizjologii i patofizjologii pacjenta podłączonego do CPB oraz zastosowanie zaawansowanych technologicznie oksygenatorów umożliwiło stopniowe, bezpieczne wydłużanie czasu prowadzenia krążenia pozaustrojowego. Naturalną konsekwencją tego faktu były próby leczenia zespołu małego rzutu - *low cardiac output* (LCO) po operacjach kardiochirurgicznych w oddziałach pooperacyjnych. W 1972 r. R.H. Barlett skutecznie wspomagał przez 36h pacjenta po operacji Mustarda, u którego doszło do niewydolności krążenia po zabiegu korekcji przełożenia wielkich naczyń - *transposition of the great arteries* (d-TGA). Zabieg ten był jednym z pierwszych, zakończonych sukcesem, krótkoterminowych wspomagań krążenia z użyciem środków, które można by określić mianem współczesnej żylna - tętniczej transmembranowej oksygenacji zewnątrzustrojowej – *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation* (VA-ECMO)⁴. Równolegle w 1972 r. J.D. Hill zastosował wspomaganie krążenia poza salą operacyjną u pacjenta z ostrą niewydolnością oddechową⁵. Doświadczenia R.H. Bartlett'a z transmembranową oksygenacją zewnątrzustrojową - *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) umożliwiły rozpoczęcie stosowania tej metody w grupie niemowląt⁶ oraz noworodków w leczeniu pierwotnych dysfunkcji układu oddechowego (1975r.)⁷.

Pierwsze randomizowane badanie porównujące terapię ECMO z leczeniem konwencjonalnym niewydolności oddechowej noworodków przedstawiono w 1985r.⁸ Praca ukazała znaczące korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania ECMO. Kolejne randomizowane badania opublikowane w USA w 1989r.⁹, oraz w Wielkiej Brytanii¹⁰ w latach 1993-1995 uwiaryściły niezaprzeczalną przewagę ECMO nad tradycyjnymi metodami leczenia u dzieci z przetrwałym nadciśnieniem płucnym oraz noworodkową niewydolnością oddechową.

Podczas pandemii grypy w roku 2009 zaczęto częściej stosować ECMO w przypadku niewydolności oddechowej nieodpowiadającej na konwencjonalną respiratoroterapię u dorosłych. Badanie CESAR (*Conventional ventilatory support vs Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure*)¹¹ przeprowadzone w Wielkiej Brytanii ugruntowało wcześniejsze doniesienia o pozytywnej roli ECMO w leczeniu tak ciężkich stanów chorobowych. Od momentu ogłoszenia przez WHO pandemii wirusa COVID-19 w marcu 2020 roku¹² VV-ECMO jest również stosowane w tej grupie pacjentów, u których nie obserwowano odpowiedzi na leczenie klasyczną respiratoroterapią.

1.2. Wskazania i przeciwwskazania do ECMO

Współczesna technologia ECMO umożliwia stabilizację stanu pacjenta i jego leczenie w przypadku izolowanej niewydolności oddechowej lub niewydolności krążenia, której może towarzyszyć także ta pierwsza patologia. Przedstawiane badanie koncentruje się na zastosowaniu ECMO w leczeniu niewydolności krążenia w kontekście leczenia wrodzonych wad serca u pacjentów pediatrycznych. Przegląd wskazań do terapii ECMO w tej grupie wiekowej przedstawiono w Tab. 1. ECMO będąc metodą wysoce inwazyjną wymaga skrupulatnej oceny stanu chorego z uwzględnieniem przeciwwskazań do jego zastosowania¹³⁻¹⁸ - Tab. 2. W kontekście leczenia wrodzonych wad serca, przeciwwskazania są w dużym stopniu zgodne z przeciwwskazaniami do samej operacji korekcji wady z użyciem CPB. Stąd też u dziecka poddanego takiej operacji, ECMO jest zwykle stosowane, jeśli zajdzie taka

konieczność. Natomiast, śródoperacyjne stwierdzenie istotnej wady rezydualnej, wpływającej na hemodynamikę pacjenta, jest także przeciwwskazaniem do rozpoczęcia wspomagania ECMO bez chirurgicznego usunięcia przyczyny aktualnego stanu pacjenta.

Tab. 1. Wskazania do podłączenia VA-ECMO.

Związane z zabiegami kardiochirurgicznymi / interwencyjnymi u dzieci z wadami serca:

- stabilizacja przed operacją kardiochirurgiczną / cewnikowaniem serca
- elektywne wspomaganie podczas ryzykownych procedur interwencyjnych
- niemożliwość odłączenia od CPB po operacji kardiochirurgicznej
- pokardiotomijny zespół małego rzutu serca

Niewydolność krążenia niezwiązana z operacją serca:

- zapalenie mięśnia sercowego
- kardiomiopatia
- zatrucie
- sepsa

Kontynuacja resuscytacji krążeniowo - oddechowej:

- niestabilność krążeniowa po udanej reanimacji
- brak odpowiedzi na reanimację

VA-ECMO - żylna-tętnicza transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa; CPB - krążenie pozaustrojowe

Tab. 2. Przeciwwskazania do podłączenia VA-ECMO u pacjentów pediatrycznych.

Względne	• niska masa ciała < 2 kg • wcześniactwo < 34 hbd • wentylacja mechaniczna >2 tyg. przed ECMO
Bezwzględne	• ekstremalnie niska masa ciała < 1 kg , < 30 hbd • niedomykalność aortalna IV stopnia • letalne aberracje chromosomowe 13, 18 • krwawienie do centralnego układu nerwowego $\geq$ III st. • niekontrolowalne krwawienie • nieodwracalne uszkodzenie centralnego układu nerwowego

VA-ECMO - żylna-tętnicza transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa

1.3. Metody dostępu naczyniowego.

Do prowadzenia terapii ECMO niezbędna jest kaniulacja dużych naczyń tętniczych i żylnych. Podczas VA-ECMO¹⁹ stosuje się dwa rodzaje kaniulacji:

- centralną²⁰ - wykorzystującą dostęp przez ranę operacyjną do struktur serca: aorty wstępującej w celu podłączenia linii tętniczej poprzez kaniulę aortalną oraz prawego przedsionka dla podłączenia linii żylną poprzez kaniulę żylną. W sytuacji braku swobodnej komunikacji międzyprzedsionkowej dodatkowo kaniuluje się lewy przedsionek i spływ z niego podłącza się do linii żylną.
- obwodową²¹ - u pacjentów niepoddanych operacji kardiochirurgicznej w niedawnej przeszłości lub u pacjentów po odległej operacji kardiochirurgicznej, kiedy powtórne otwarcie klatki piersiowej, wymagające uwolnienia serca ze zrostów, uniemożliwiałyby szybkie podłączenie wspomagania. W tym rodzaju kaniulacji wykorzystuje się naczynia udowe lub szyjne w zależności od wieku pacjenta, stosując metodę całkowicie przezskórną (Seldingera), odsłonięcie chirurgiczne, bądź sposób mieszany. W przypadku kaniulacji obwodowej jedną

z możliwości małoinwazyjnego odbarczenia lewej komory jest przezskórna septostomia przegrody międzyprzedsionkowej.

1.4.Rola ECMO w kardiochirurgii dziecięcej

Rozwój kardiochirurgii dziecięcej umożliwił korekcję większości wrodzonych wad serca, w tym wad, których w przeszłości nie podejmowano się operować. Wprowadzane są nowe techniki operacyjne, gwarantujące lepsze wyniki odległe najbardziej złożonych wad i jednocześnie wymagające znacznie dłuższych czasów niedokrwienia mięśnia sercowego (zaklepowania aorty), co może skutkować pooperacyjną dysfunkcją miokardium. W związku z tym, mimo optymalnej kardioprotekcji, upośledzona funkcja serca nie pozwala bezpiecznie odłączyć pacjenta od CPB.

Podłączenie do wspomagania ECMO może być przeprowadzone już na bloku operacyjnym, co pozwala powrócić pacjentom na Oddział Pooperacyjny (OP) i ustabilizować ich hemodynamicznie w pierwszych dniach po operacji, w oczekiwaniu na regenerację mięśnia sercowego, bez narażania chorego na efekty uboczne podaży wysokich dawek katecholamin.

ECMO podłączone u pacjentów we wczesnym okresie pooperacyjnym (niestabilność hemodynamiczna po początkowym okresie wydolności krążenia na OP) umożliwia, oprócz spełnienia wymienionych powyżej zadań, znalezienie przyczyny upośledzenia funkcji mięśnia sercowego i układu naczyniowego. Daje czas na diagnostykę ewentualnych wad rezydualnych oraz na podjęcie decyzji odnośnie dalszego postępowania, np. wykonania reoperacji lub reinterwencji przezskórnej.

Sporadycznie dzieci z ciężkimi wrodzonymi wadami serca są kandydatami do przedoperacyjnego podłączenia do ECMO. Pacjenci w okresie noworodkowym, np. z restrykcyjnym całkowitym nieprawidłowym spływem żył płucnych lub dzieci z przełożeniem wielkich naczyń z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym, mogą wymagać wspomagania ECMO z powodu krytycznego stanu bezpośrednio po

urodzeniu, co daje czas na stabilizację hemodynamiczną i możliwość odroczenia operacji, zmniejszając przy tym ryzyko okołoperacyjne^{22,23}.

ECMO stosowane w kardiologii dziecięcej umożliwia wstępną stabilizację pacjentów cierpiących na kardiomiopatię rozstrzeniową lub upośledzoną funkcję mięśnia sercowego po przebytych zapaleniach wirusowych²⁴. Przy braku oczekiwanej regeneracji w typowym dla ECMO okresie możliwa jest konwersja do docelowej terapii wspomagania długoterminowego za pomocą urządzeń wspomagających pracę lewej komory - *left ventricular assist device* (LVAD)^{25,26} lub przeszczep serca^{27,28}.

Ocenia się, że 3,2% - 8,4% wszystkich pacjentów po operacjach kardiologicznych wymaga wspomagania za pomocą ECMO w okresie pooperacyjnym²⁹.

2. Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie i ocena wczesnych wyników leczenia zespołu małego rzutu serca za pomocą mechanicznego wspomagania krążenia w postaci ECMO żylna-tętniczego. Ocenę wyników przeprowadzono na podstawie analizy śmiertelności, obecności powikłań, a także w oparciu o wybrane parametry echokardiograficzne i biochemiczne.

3. Materiał badawczy

3.1. Okres i miejsce badań

Badania będące podstawą pracy zostały przeprowadzone w Klinice Kardiologii Dziecięcej Katedry Kardio-Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkiewicza w Poznaniu w okresie od 08-02-2005 do 19-12-2019.

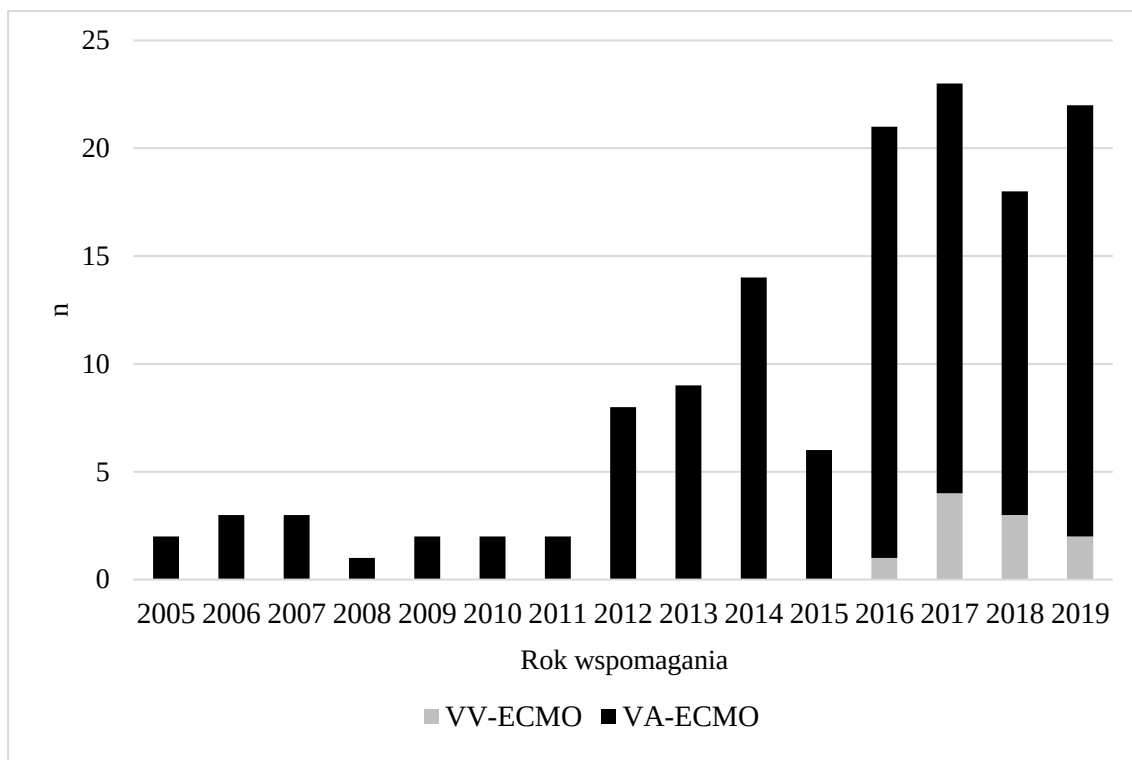
Badania zyskały akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 30/18, z dnia 04 stycznia 2018 r.).

W okresie objętym badaniem wykonano 136 procedur ECMO u 114 pacjentów. Odnotowano 126 wspomagań VA-ECMO oraz 10 wspomagań za pomocą żyłno-żyłnej transmembranowej oksygenacji zewnątrzustrojowej - *veno-venous extracorporeal membrane oxygenation* (VV-ECMO) – Ryc. 1. W przypadku 123 procedur zastosowano kaniulację centralną, w pozostałych 13 przypadkach kaniulację obwodową.

Pierwotnym powodem do zastosowania ECMO u w/w dzieci była:

- niewydolność krążenia wtórna do operacji kardiologicznej - 103 pacjentów,
- niewydolność krążenia niezwiązana z operacją kardiologiczną - 3 pacjentów,
- niewydolność oddechowa związana z operacją kardiologiczną - 5 pacjentów,
- niewydolność oddechowa niezwiązana z operacją kardiologiczną - 3 pacjentów,
- konieczność wdrożenia VV-ECMO - jako kolejnego zabiegu następującego po pierwotnym VA-ECMO - 3 pacjentów

W pracy uwzględniono powyższych 103 pacjentów poddanych wspomaganiam za pomocą centralnego VA-ECMO, jako pierwszego zabiegu. Niektórzy pacjenci wymagali podłączenia do VA-ECMO więcej niż jeden raz (co traktowano jako kontynuację pierwszego wspomaganiania) lub wykonano konwersję do VV-ECMO. U 103 pacjentów wykonano w sumie 123 zabiegi VA-ECMO i 3 zabiegi VV-ECMO.



Ryc.1 Liczba wspomagań ECMO na przestrzeni lat.

VA-ECMO - ECMO żylno-tętnicze; VV-ECMO - ECMO żylno-żylne; n - liczba pacjentów

3.2. Badana grupa pacjentów

Charakterystykę grupy badanej przedstawia Tab. 3.

Tab. 3. Charakterystyka grupy badanej

Wiek w chwili operacji [dni]	147 (2-6143)
Wiek w chwili ECMO [dni]	153 (2-6143)
Masa ciała [kg]	6,4 (2,5-90)
Pole powierzchni ciała [m ²]	0,32 (0,19-2)
Reoperacja	39 (38%) *

ECMO - transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa; dane przedstawione jako mediana i zakres;

* - liczba pacjentów (%)

Wśród grupy badanej znajdowało się 26 noworodków, 44 niemowlęta oraz 33 dzieci w wieku powyżej pierwszego roku życia.

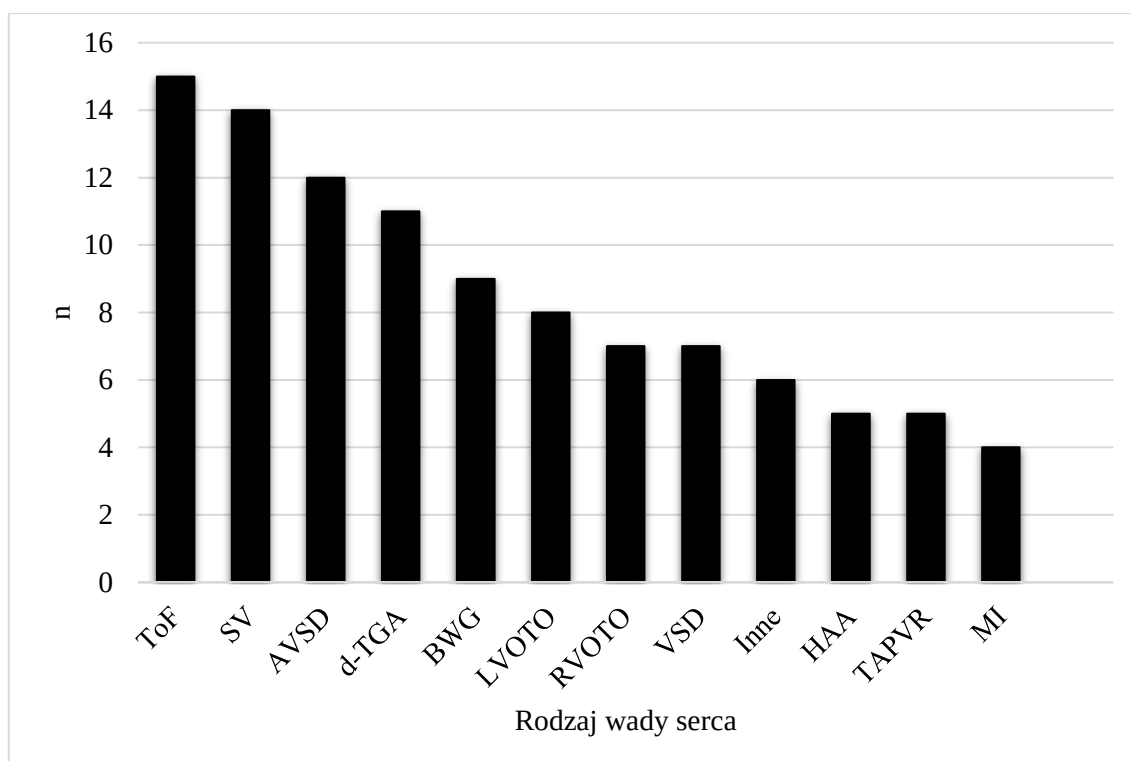
Pacjenci płci męskiej stanowili 57% grupy badanej (59 chłopców) oraz 43% płci żeńskiej (44 dziewczęta).

Wśród badanej populacji 89 pacjentów (86%) charakteryzowało się dwukomorową morfologią wady serca, pozostali (14%) jednokomorową. Pacjentów o morfologii dwukomorowej podzielono na podgrupy w zależności od najczęściej występujących wad serca. Pacjenci z rzadziej występującymi wadami włączeni byli do podgrupy „Inne” – Tab. 4 oraz Ryc. 2.

Tab. 4. Wada serca w badanej grupie pacjentów

Zmienna		n	%
Morfologia wady	BIV	89	86%
	UNI	14	14%
Rodzaj wady serca	ToF	15	15%
	SV	14	14%
	AVSD	12	12%
	d-TGA	11	11%
	BWG	9	9%
	LVOTO	8	8%
	RVOTO	7	7%
	VSD	7	7%
	HAA	5	5%
	TAPVR	5	5%
	MI	4	4%
	Inne	6	6%

n - liczba pacjentów; ToF - tetralogia Fallota; SV - serce o morfologii jednokomorowej; AVSD - wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; d-TGA - przełożenie wielkich pni tętniczych; BWG - zespół Bland-White-Garland; LVOTO - zwężenie drogi wypływu z lewej komory; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; HAA - hipoplazja łuku aorty; TAPVR - całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych; MI - niedomykalność zastawki mitralnej; Inne - pozostałe wady serca; UNI - serce o morfologii jednokomorowej; BIV - serce o morfologii dwukomorowej



Ryc. 2. Liczba zabiegów ECMO w grupach wad serca

MI - niedomykalność zastawki mitralnej; HAA - hipoplazja łuku aorty; TAPVR - całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych; Inne - pozostałe wady serca; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; LVOTO - zwężenie drogi wypływu z lewej komory; BWG - zespół Bland-White Garland; d-TGA - przełożenie wielkich pni tętniczych; AVSD - całkowity kanał przedsionkowo komorowy; SV- serce o morfologii jednokomorowej; ToF - tetralogia Fallota

Porównując grupy pacjentów ze względu na płeć, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wieku pacjentów w momencie operacji, jak i podłączenia do wspomaganiania. Nie obserwowano również statystycznie istotnych różnic pomiędzy masą ciała jak i polem powierzchni ciała pacjentów poddanych wspomaganianiu ECMO zależnie od płci – Tab. 5.

Tab. 5. Charakterystyka grupy badanej w zależności od płci.

Zmienna	Płeć męska	Płeć żeńska	Istotność (test U Manna- Withney'a)
Wiek w chwili operacji [dni]	187 (3-6143)	126,5 (2-5648)	$p = 0,71$
Wiek w chwili ECMO [dni]	187,5 (3-6143)	136 (2-5649)	$p = 0,69$
Masa ciała [kg]	5,65 (2,5-90)	6,1 (2,8-82)	$p = 0,43$
Pole powierzchni ciała [m ²]	0,32 (0,19-1,9)	0,33 (0,19-2)	$p = 0,56$

wartości przedstawione jako mediana i zakres; ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa

Pacjenci z sercem o morfologii dwu i jednokomorowej nie różnili się istotnie od siebie z wyjątkiem wieku (trend ku istotności) – Tab. 6.

Tab. 6. Zmienne demograficzne w zależności od morfologii wady.

Zmienna	BIV	UNI	Istotność (test U Manna-Withney'a)
Wiek w chwili operacji [dni]	127,5 (2-6143)	447 (10-4591)	$p = 0,07$
Wiek w chwili ECMO [dni]	136 (2-6143)	450 (10-4591)	$p = 0,07$
Masa ciała [kg]	5,9 (2,5-90)	7,4 (2,7-37)	$p = 0,31$
Pole powierzchni ciała [m ²]	0,32 (0,19-2)	0,38 (0,2-1,01)	$p = 0,33$

zmienne przedstawione jako mediana i zakres; BIV - serce o morfologii dwukomorowej; UNI - serce o morfologii jednokomorowej; ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa

Zmienne związane z zabiegiem kardiochirurgicznym przeprowadzonym w badanej grupie pacjentów przedstawia Tab. 7.

Tab. 7. Zmienne okołooperacyjne

Czas trwania CPB [min]	236 (65-603)
Czas zaklemowania aorty [min]	81 (13-355)
Czas trwania operacji [min]	390 +/- 149,38 *
CPB - krążenie pozaustrojowe; Zmienne przedstawione jako mediana i zakres; * - średnia +/- odchylenie standardowe	

4. Metody

4.1. Model badania

Niniejsza praca jest retrospektywnym badaniem obejmującym serię 103 pacjentów. Obserwacja obejmuje okres od rozpoczęcia operacji kardiochirurgicznej do wypisu pacjenta z oddziału intensywnej terapii lub zgonu. Badanie koncentruje się na procesie podłączenia i prowadzenia wspomagania ECMO. Różnorodność i specyfika obserwowanych wad serca oraz krytyczny stan pacjentów leczonych za pomocą ECMO uniemożliwiają stworzenie grupy kontrolnej, chociażby z etycznego punktu widzenia. Praca opiera się na analizie lokalnej dokumentacji medycznej.

4.2. Zabieg i postępowanie pooperacyjne

4.2.1. Operacja kardiochirurgiczna

Wszystkie zabiegi operacyjne były przeprowadzone przez zespół Kliniki Kardiochirurgii Dziecięcej. Zabiegi były wykonywane z dostępu przez sternotomię, w krążeniu pozaustrojowym. Stosowano kaniulację aorty wstępującej i obu żył głównych. W czasie zabiegu, w celu protekcji mięśnia sercowego, stosowano zimną kardioplegię krwistą (wg del Nido lub wg Calafiore) lub krystaliczną (typu Saint Thomas) o temperaturze 4 st. C, oraz hipotermię ogólną (w zależności od rodzaju zabiegu).

W badanej grupie dzieci znajdowali się pacjenci kwalifikowani do operacji korekcji całkowitej wrodzonej wady serca, jak i do leczenia paliatywnego. W związku z tym, wyróżniono dwie grupy dzieci: serce o morfologii dwukomorowej (BIV) i jednokomorowej (UNI) - rozdział 3.2.

4.2.2. Postępowanie pooperacyjne

Pacjenci po operacji kardiochirurgicznej byli hospitalizowani na OP. Poddani byli standardowej opiece pooperacyjnej. Podłączenie do wspomagania ECMO, w zależności od sytuacji klinicznej i pilności, było wykonywane już na sali operacyjnej lub na Oddziale Pooperacyjnym. Próby odłączania pacjenta od ECMO wykonywano na OP, a samą dekaniulację na OP lub na sali operacyjnej. Decyzja o podłączeniu dializy lub hemofiltracji, podejmowano wraz z konsultującym nefrologiem. Decyzje o wykonaniu dodatkowych badań inwazyjnych, reoperacji, zmiany sposobu wspomagania ECMO oraz kwalifikacji do odłączenia od ECMO były podejmowane w zespole składającym się z lekarza intensywy, kardiochirurga, kardiologa oraz perfuzjonisty.

4.3. Wskazania do podłączenia do ECMO w badanej grupie pacjentów

Prezentowane badanie koncentruje się na wspomaganie ECMO w trybie żyłno-tętniczym. W związku z tym skrót ECMO w dalszej części pracy będzie zastępował wyrażenie VA-ECMO, o ile nie będzie to zaznaczone inaczej. Podłączenie do ECMO przeprowadzano w oparciu o lokalne kryteria podłączenia do wspomagania. Wyróżniono 2 grupy wskazań:

4.3.1. Niemożność odłączenia od krążenia pozaustrojowego

Brak możliwości zakończenia krążenia pozaustrojowego po wykonanej operacji kardiochirurgicznej pomimo upływu należnego czasu reperfuzji mięśnia sercowego (ponad 50% czasu zaklepowania aorty) oraz przedłużającego się wspomagania za pomocą układu CPB był najczęstszą przyczyną rozpoczęcia terapii ECMO.

O przełączeniu pacjenta z układu CPB na wspomaganie ECMO na sali operacyjnej decydowała znacząco upośledzona kurczliwość mięśnia sercowego lub jej

całkowity brak. Ponadto, niestabilność hemodynamiczna, mimo eskalacji dawek katecholamin, objawiająca się niskimi wartościami średniego ciśnienia tętniczego z tendencją do dalszego spadku, była wskazaniem do ECMO. Dawki leków inotropowych, takich jak adrenalina czy noradrenalina, o wartościach powyżej $0.2\mu\text{g/kg/min}$, przy braku efektu hemodynamicznego, wskazywały na konieczność zastosowania ECMO.

4.3.2. Zespół małego rzutu na oddziale pooperacyjnym

Zespół małego rzutu³⁰ w okresie pooperacyjnym, objawiający się upośledzoną kurczliwością mięśnia sercowego, narastaniem stężenia kwasu mlekowego w badaniach gazometrycznych, spadkiem średniego ciśnienia tętniczego krwi niereagującym na zwiększanie dawek leków inotropowo dodatnich i płynoterapię, był alternatywnym powodem do rozpoczęcia wspomaganie ECMO. Kolejnym wskazaniem było zatrzymanie krążenia nieodpowiadające na przedłużające się czynności resuscytacyjne. Zespół małego rzutu spowodowany arytmiami występującymi w okresie pooperacyjnym (np. częstoskurcze komorowe, nadkomorowe, z łączy przedsionkowo-komorowego) i niereagującymi zarówno na leczenie farmakologiczne, jaki i na kardiowersję elektryczną, a powodującymi niestabilność hemodynamiczną, dopełniał omawianą grupę wskazań do rozpoczęcia wspomaganie ECMO.

4.4. Sposób podłączenia do ECMO

Standardowo stosowano metodę kaniulacji centralnej opisaną w rozdziale 1.4. Jeżeli ECMO rozpoczynano w wyniku niemożności odłączenia od CPB, wykorzystywano dotychczas założoną kaniulę aortalną od strony tętniczej oraz kaniulowano prawy przedsionek, jeżeli nie był on wykorzystywany do prowadzenia CPB podczas zabiegu (uprzednia selektywna kaniulacja żył głównych).

Po operacjach dwukierunkowego zespolenia Glenn'a, kaniule żyłne systemu ECMO umieszczano w żyłę głównej górnej oraz w przedsionku prawym. Natomiast do wspomagania ECMO po operacji Fontana, wykorzystywano pojedynczą kaniulę żylną implantowaną na poziomie zespolenia żył głównych z tętnicami płucnymi.

W przypadku pacjentów z sercem jednokomorowym oraz pacjentów, u których pozostawała resztkowa, kalibrowana komunikacja międzyprzedsionkowa nie stosowano odbarczenia lewej strony serca poprzez dodatkową kaniulę - went.

Do kaniulacji centralnej używano kaniul tętniczych DLP oraz kaniul żylnych typu Pacifico o rozmiarach adekwatnych do wielkości pacjenta. W przypadku kaniulacji obwodowej wykorzystywano kaniule tętnicze i żyłne Biomedicus (Medtronic, Irlandia, Dublin). Ponadto, używano zestawów linii i elementów towarzyszących (*custom ECMO kits*) przeznaczonych dla danego urządzenia.

W latach 2005-2008 stosowano pompę rolkową z układem otwartym (zbiornik kardiotorcyjny) w oparciu o urządzenie do krążenia pozaustrojowego stosowanego do przeprowadzenia operacji kardiochirurgicznej (Medos, Niemcy, Stolberg). Oksygenatory stosowane w trakcie terapii ECMO były przeznaczone do prowadzenia przedłużonego wspomagania – Hilite (Medos, Niemcy, Stolberg). W tym okresie przeprowadzono 9 zabiegów wspomagania krążenia. Od 2009 roku rozpoczęto stosowanie urządzeń z pompą odśrodkową i układem zamkniętym:

- RotaFlow z oksygenatorem Quadrox – ID (Maquet , Gettinge Group, Szwecja, Göteborg),
- Revolution 5 z oksygenatorem Lilliput (Livanova, Wielka Brytania, Londyn).

4.5. Prowadzenie ECMO

Terapia ECMO była prowadzona zgodnie z wytycznymi ELSO (Extracorporeal Life Support Organization)³¹.

4.5.1 Badania laboratoryjne

Prowadzenie terapii ECMO wymaga cyklicznej oceny (kilkukrotnie w ciągu doby) wielu parametrów biochemicznych i morfologicznych krwi w celu oceny stanu homeostazy pacjenta, optymalizacji leczenia - szybkiego reagowania na niepożądane zmiany parametrów krytycznych. W pracy przedstawiono zmiany wartości pH oraz stężenia mleczanów w zależności od momentu leczenia, jako biochemicznych wykładników dobrostanu pacjenta.

4.5.2. Antykoagulacja i leczenie preparatami krwiopochodnymi

Pacjenci poddani wspomaganie ECMO wymagają leczenia przeciwkrzepliowego, które było prowadzone z użyciem heparyny niefrakcjonowanej we wlewie ciągłym, pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT - w granicach 160 – 200 s.) oraz APTT (65 – 80 s.). W trakcie terapii kontrolowane były również stężenia fibrynogenu, hemoglobiny, ilości trombocytów, aktywność antytrombiny III oraz wartości INR i hematokrytu. Wartości poza dopuszczalną normą (fibrynogen < 150mg/dL, hemoglobina < 12g/dl, trombocyty < 100tys/mm³, antytrombina-III < 50%, INR > 2, hematokryt < 30%, wg wytycznych ELSO) wymagały reakcji w postaci przetoczeń koncentratów czerwonych krwinek, trombocytów, osocza / krioprecypitatu. W przypadku podwyższonych wartości INR stosowano koncentraty czynników zespołu protrombiny oraz witaminę K. W przedstawianej pracy rejestrowano podaż preparatów krwiopochodnych. Konieczność ich podaży wynikała ze zużycia, w związku z funkcjonowaniem ECMO oraz z utraty poprzez krwawienia.

4.5.3 Drenaż

W trakcie badania zarejestrowano całkowitą sumaryczną objętość drenażu z klatki piersiowej (z worka osierdziowego oraz z opłucnych) od dnia podłączenia ECMO do dnia odłączenia. Objętość drenażu przeliczano także na kilogram masy ciała pacjenta.

4.5.4. Echokardiograficzne i ultrasonograficzne badania przesiewowe

Cykliczne codzienne przezklatkowe badania echokardiograficzne (ECHO) wykonywane od momentu podłączenia do wspomaganie ECMO są niezbędne w celu oceny postępu regeneracji mięśnia sercowego, obecności wad rezydualnych. Służą także do wykrywania nieprawidłowych sytuacji mogących mieć wpływ na działanie układu wspomaganie, przykładem służy tamponada worka osierdziowego.

Badanie ECHO, poza oceną parametrów biochemicznych, jest nieodzowne przy próbach odłączania od wspomaganie. Wykonywane jest wtedy w odstępach około 30 minutowych wraz ze stopniowym zmniejszaniem rzutu pompy, w celu monitorowania kurczliwości mięśnia sercowego.

W przedstawianej pracy analizowano przedoperacyjne badania ECHO, badania wykonane bezpośrednio przed podłączeniem wspomaganie (w tym badania przezprzełykowe wykonywane na sali operacyjnej), badania wykonane po dekaniulacji oraz badania wykonane przed wypisem z OP.

W badaniu echokardiograficznym oceniano następujące parametry:

- frakcję skracania komory systemowej - *shortening fraction* (SF) – mierzona w trybie M-MODE,
- frakcję wyrzutową komory systemowej - *ejection fraction* (EF) – z projekcji 4-jamowej, obliczana za pomocą metody Simpsona.

Badania echokardiograficzne wykonywane były za pomocą urządzeń VIVID E9 (GE, USA, Chicago) oraz Epiq CVx i Epiq 9 (Philips, Holandia, Amsterdam).

Terapia ECMO wymaga także systematycznej oceny narządów wewnętrznych oraz jam ciała przy użyciu ultrasonografii. W przedstawianej pracy przeprowadzono codzienne przesiewowe badania ultrasonograficzne układu nerwowego (u pacjentów posiadających niezarośnięte ciemię przednie, w celu wykluczenia krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz ewentualnych zmian niedokrwiennych), klatki piersiowej (monitoring ilości płynów w jamach opłucnych, ocena miększu płucnego) oraz jamy brzusznej (monitoring ilości płynu w jamie otrzewnej oraz obrazu narządów

jamy brzusznej). Badania wykonywano urządzeniem Epiq 9 (Philips, Holandia, Amsterdam).

Wyniki badań echokardiograficznych i ultrasonograficznych umożliwiały podjęcie odpowiednich decyzji terapeutycznych, takich jak reoperacja, reintervencja przezskórna, rewizja rany z powodu krwawienia, usunięcie wentu z lewego przedsionka, wstrzymanie podaży heparyny.

4.5.5. Leczenie nerkozastępcze

Pacjenci leczeni za pomocą ECMO, z uwagi na swój ciężki stan (przewodnienie, niewydolność wielonarządowa), nierzadko wymagają leczenia nerkozastępczego – ultrafiltracji lub dializy. W przedstawianej pracy wskazaniem do tego typu terapii była ostra niewydolność nerek objawiająca się istotnym wzrostem poziomów parametrów nerkowych, zaburzeniami elektrolitowymi oraz narastającym obrzękiem uogólnionym spowodowanym oligurią oraz wpływem długotrwałego krążenia pozaustrojowego.

Do leczenia nerkozastępczego wykorzystywano:

- urządzenie do hemofiltracji i dializy - Prismaflex (Baxter, USA, Deerfield) – podczas pierwszych wspomagań za pomocą pompy rolkowej, podłączane do pacjenta, w późniejszych latach podłączane do układu ECMO lub bezpośrednio do pacjenta
- hemokoncentrator MediSulfone (Medica, Niemcy, Düsseldorf) – podłączany do układu ECMO.

4.5.6 Terapia levosimendanem

Od roku 2012 rozpoczęto stosowanie wlewu ciągłego z levosimendanu od 2 doby wspomagania ECMO w celu poprawy kurczliwości mięśnia sercowego w wybranych przypadkach. Od 2016 roku każdy pacjent otrzymywał ten lek.

4.6. Odłączanie od wspomagania ECMO – dekaniulacja

Proces odłączenia od wspomagania ECMO rozpoczynano w momencie zaobserwowania istotnej poprawy funkcji skurczowej serca w badaniu echokardiograficznym przy braku obrzęków uogólnionych oraz po osiągnięciu stabilizacji metabolicznej pacjenta. Procedurę prowadzono zgodnie z zaleceniami ELSO³¹.

Dekaniulację uznawano za skuteczną, jeśli w okresie 24 godzin od czasu odłączenia wspomagania nie stwierdzono zgonu pacjenta lub konieczności ponownego podłączenia do wspomagania ECMO.

4.7. Powikłania podczas ECMO

Terapia ECMO, z uwagi na swoją inwazyjność, może być obarczona wieloma powikłaniami rzutującymi na przeżycie pacjenta i wyniki odległe. W przedstawianej pracy rejestrowano następujące typy powikłań medycznych (związanych z samym pacjentem):

- krwawienia: krwawienia z rany operacyjnej, z okolicy kaniul, przecieki wokół linii centralnych, krwawienia z układu oddechowego pokarmowego, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego,

- koagulopatie, przekroczenie krytycznych dla ECMO norm parametrów krzepnięcia, przedstawionych w rozdziale 4.5.2, nie podlegające normalizacji mimo suplementacji preparatami krwiopochodnymi,

- neurologiczne, w postaci napadu padaczkowego, niedowładu kończyn dolnych lub / i górnych po wybudzeniu pacjenta, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (lub niedokrwienia) stwierdzanego w badaniach obrazowych oraz komisyjnie orzeczonej śmierci mózgu,

- powikłania nerkowe: niewydolność nerek objawiająca się podwyższonym poziomem markerów nerkowych powyżej przyjętych norm (kreatynina > 106μmol/l, mocznik > 40mg/dl), niekoniecznie wymagająca leczenia nerkozastępczego.

4.8 Interwencje w trakcie ECMO

W trakcie prowadzenia terapii na OP u części pacjentów wysuwano podejrzenia obecności wad rezydualnych, które powodowały brak możliwości odłączenia od ECMO. W celu ich potwierdzenia przeprowadzano diagnostyczne cewnikowania serca w pracowni angiografii. Po potwierdzeniu diagnozy wstępnej w tej grupie pacjentów przeprowadzano korekcję wady rezydualnej poprzez reoperacje na bloku operacyjnym lub poprzez interwencje przezskórną (tuż po badaniu diagnostycznym). U części pacjentów przeprowadzano planowe rewizje w celu usunięcia wentu z lewego przedsionka. Ponadto wykonywano nieplanowe rewizje z powodu krwawienia lub tamponady serca.

4.9. Śmiertelność

Zgony pacjentów były rejestrowane w czasie pobytu na oddziale OIT do momentu przekazania pacjenta na inny oddział lub wypisu do domu.

4.10. Badane zmienne

Na potrzeby pracy utworzono bazę danych zawierającą następujące zmienne:

Charakterystyka grupy badanej:

- płeć [męska / żeńska]
- wiek w chwili operacji [dni]
- wiek w chwili podłączenia do ECMO [dni]
- masa ciała [kg]
- pole powierzchni ciała BSA [m²]
- wada serca [typ wady serca wg podziału przedstawionego poniżej]
- morfologia wady serca [BIV - dwukomorowa / UNI - jednokomorowa]

Zmienne okołoperacyjne:

- czas trwania CPB [min]
- czas zaklemowania aorty [min]
- czas trwania operacji [min]
- reoperacja [nie / tak]

Zmienne związane z prowadzeniem ECMO rejestrowane jednorazowo:

- rok przeprowadzenia wspomagania ECMO [lata]
- tryb podłączenia do ECMO [niemożność zakończenia CPB / zespół małego rzutu serca podczas pobytu na OP]
- zatrzymanie podaży heparyny podczas ECMO: [tak / nie]
- czas trwania ECMO [h]
- całkowita podaż koncentratu krwinek czerwonych [ml]
- całkowita podaż osocza [ml]
- całkowita podaż płytek krwi [ml]
- całkowity drenaż [ml]
- całkowity drenaż w przeliczeniu na kg m.c. [ml/kg]
- hemofiltracja: [nie / tak]
- dializa: [nie / tak]

- zastosowanie levosimendanu [nie / tak]

Zmienne związane z prowadzeniem ECMO rejestrowane w 4 punktach czasowych (przed operacją, przed podłączeniem do ECMO, po odłączeniu od ECMO, przy wypisie):

- wartość pH
- stężenie mleczanów [mmol/l]
- echokardiograficzna frakcja skracania komory systemowej [%]
- echokardiograficzna frakcja wyrzutowa komory systemowej [%]

Zmienne typu "outcome":

- koagulopatie [nie / tak]
- krwawienie [nie / tak]
- powikłania nerkowe [nie / tak]
- powikłania neurologiczne [nie / tak]
- powikłania techniczne [nie / tak]
- fatalne powikłania techniczne [nie / tak]
- echokardiograficzna frakcja skracania komory systemowej [%] w momencie odłączenia i wypisu
- echokardiograficzna frakcja wyrzutowa komory systemowej [%] w momencie odłączenia i wypisu
- przeżycie po dekaniulacji > 24h [nie / tak]
- ilość interwencji diagnostycznych podczas ECMO
- ilość interwencji chirurgicznych podczas ECMO z wykluczeniem usunięcia wentu
- ilość planowych interwencji chirurgicznych w celu usunięcia wentu
- śmierć [nie / tak]

Zmienne grupujące wykorzystane podczas porównań wewnątrzgrupowych:

- wada serca [typ wady serca]
- morfologia wady serca [dwukomorowa / jednokomorowa]
- rok przeprowadzenia wspomagania ECMO [lata]
- reoperacja [nie / tak]

- zastosowanie levosimendanu [nie / tak]
- wskazanie do podłączenia do ECMO [niemożność zakończenia CPB / zespół małego rzutu serca podczas pobytu na OP]
- rodzaj pompy ECMO [rolkowa / centryfugalna]
- zatrzymanie podaży heparyny podczas ECMO [nie / tak]

4.11. Metody Statystyczne

Do obliczeń statystycznych wykorzystano pakiet oprogramowania "R" (R Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Dane wprowadzono do arkusza kalkulacyjnego Excel (2010, Microsoft, USA, Redmond, Washington).

4.11.1 Ocena normalności rozkładu zmiennych

Normalność rozkładu zmiennych sprawdzano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Przy istotnym statystycznie wyniku testu, odrzucano hipotezę o normalności rozkładu zmiennej i do porównań wewnątrz i międzygrupowych stosowano odpowiednie testy nieparametryczne, w przeciwnym wypadku używano testów parametrycznych.

4.11.2 Statystyka opisowa

W przypadku spełnienia założenia o normalności rozkładu zmiennej, do jej opisu używano średniej oraz odchylenia standardowego.

Zmienne niespełniające kryterium normalności opisywane były za pomocą mediany i zakresu.

4.11.3 Porównania zmiennych bez rozkładu normalnego

W przypadku braku rozkładu normalnego zmiennych wykorzystywano test U-Manna-Withney'a dla porównania dwóch grup zmiennych niepowiązanych oraz testu Wilcoxona dla zmiennych powiązanych. W celu porównaniu dwóch lub więcej zmiennych skategoryzowanych stosowano test Fishera, a w porównaniach post-hoc stosowano test Fishera dla par. Dla porównania zmiennych powiązanych w kilku punktach czasowych użyto testu Friedmana, stosując w testach post-hoc metodę Wilcoxona z poprawką Bonferoniego.

4.11.4 Istotność statystyczna

Wartości $p < 0,05$ dla poszczególnych testów uznawano za istotne statystycznie. Wartości p z przedziału $0,05 - 0,09$ uznawano za trend ku istotności statystycznej.

5. Wyniki

5.1 Prowadzenie wspomaganie ECMO

W obrębie badanej populacji 59 (57%) pacjentów wymagało podłączenia do ECMO już na sali operacyjnej z powodu niemożności zatrzymania krążenia pozaustrojowego. U pozostałych pacjentów ECMO wdrożono podczas pobytu na oddziale pooperacyjnym z przyczyn podanych w Tab. 8.

Tab. 8. Wskazanie do podłączenia ECMO na oddziale pooperacyjnym

Wskazanie	n	%
Zespół małego rzutu serca	31	70%
Arytmia	10	23%
Zatrzymanie krążenia	3	7%

n - liczba pacjentów

Mediana czasu od momentu zakończenia operacji do podłączenia ECMO na oddziale pooperacyjnym wynosiła 22,6 godziny, w zakresie od 1,7 do 1009 godzin.

5.2 Reoperacja

Trzydziestu dziewięciu pacjentów (38%) w badanej grupie zostało poddanych reoperacji. Statystycznie istotne różnice w wieku, masie ciała oraz powierzchni ciała w grupie pacjentów poddanych reoperacji przedstawia Tab. 9.

Tab. 9. Charakterystyka grupy badanej w zależności od reoperacji

Zmienna	Operacja natywna	Reoperacja	Istotność (test U Manna- Withney'a)
Wiek w chwili operacji [dni]	68 (2-2112)	477 (17-6143)	$p < 0,0001$
Wiek w chwili ECMO [dni]	76,5 (2-2113)	477 (17-6143)	$p < 0,0001$
Masa ciała [kg]	4,35 (2,5-25)	7,8 (2,87-90)	$p < 0,0001$
Pole powierzchni ciała [m ²]	0,26 (0,19-0,91)	0,39 (0,2-2)	$p < 0,0001$
zmienne przedstawione jako mediana i zakres; ECMO - transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa			

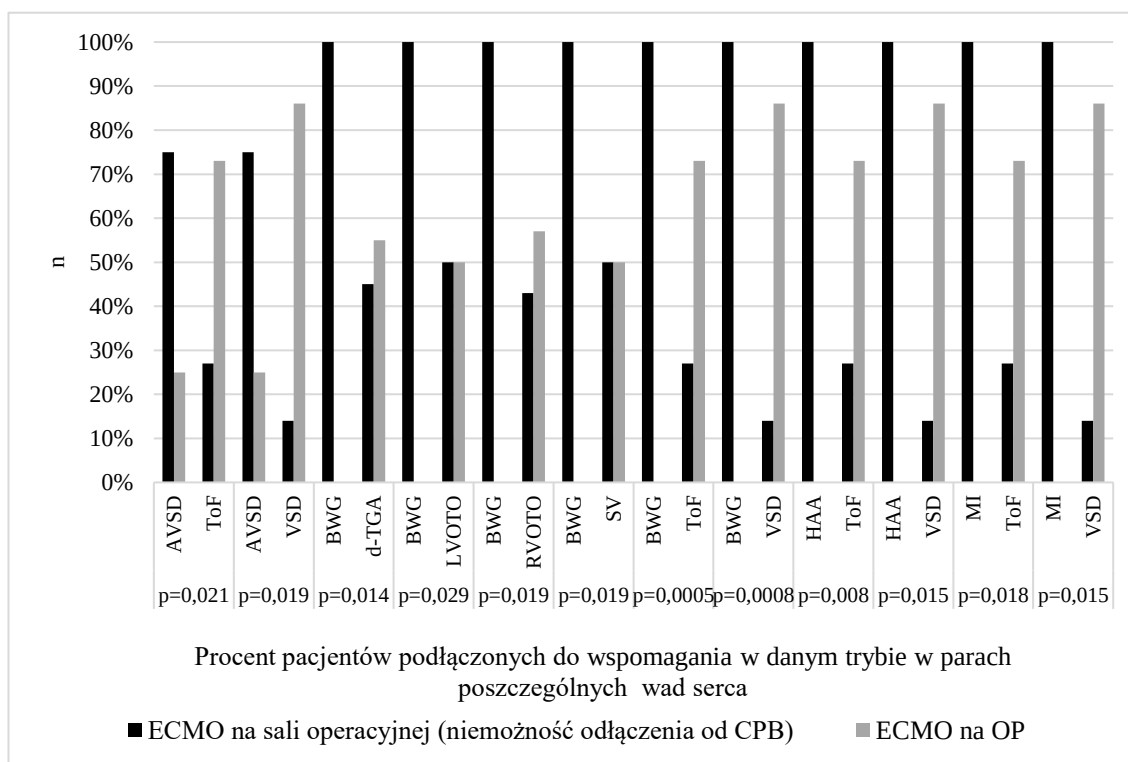
5.3 Tryb wspomagania ECMO

Charakterystykę grupy w zależności od trybu podłączenia do ECMO (niemożność odłączenia od CPB vs pozostałe przyczyny) przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Charakterystyka grupy badanej w zależności od trybu wspomagania ECMO.

Zmienna	ECMO na sali operacyjnej	ECMO na OP	Istotność (test U Manna- Withney'a)
Wiek w chwili operacji	106 (2-6143)	247 (3-5648)	$p = 0,1$
Wiek w chwili podłączenia ECMO	106 (2-6143)	246,5 (4-5649)	$p = 0,13$
Masa ciała	4,96 (2,5-90)	7,3 (2,87-82)	$p = 0,011$
Pole powierzchni ciała	0,28 (0,19-1,9)	0,38 (0,2-2)	$p = 0,013$
zmienne przedstawiono jako mediana i zakres; ECMO - transmembranowa oksygenacja zewnątrzustrojowa; OP - oddział pooperacyjny			

W obrębie badanej grupy obserwowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania poszczególnych trybów podłączenia do ECMO w zależności od wady serca (test Fishera, $p = 0,003$) – Ryc. 3.



Ryc. 3. Tryb podłączenia do ECMO w zależności od wady serca.

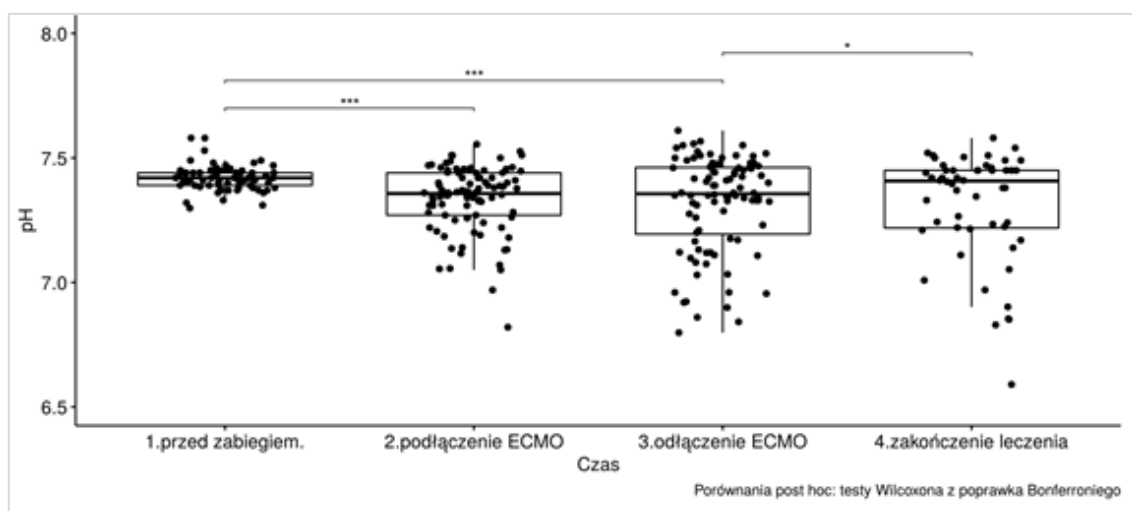
ECMO - transmembranowa oksigenacja zewnątrzustrojowa; CPB - krążenie pozaustrojowe; OP - oddział pooperacyjny; n - liczba pacjentów; ToF - tetralogia Fallota; SV - serce o morfologii jednokomorowej; AVSD - wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; d-TGA - przełożenie wielkich pni tętniczych; BWG - zespół Bland-White-Garland; LVOTO - zwężenie drogi wypływu z lewej komory; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; HAA - hipoplazja łuku aorty; MI - niedomykalność zastawki mitralnej

5.4. Parametry biochemiczne w trakcie prowadzenia ECMO

5.4.1 Wartości pH podczas ECMO

Mediany wartości pH w obrębie wszystkich punktów czasowych różniły się od siebie, wykazując trend w kierunku istotności statystycznej tych różnic. Istotne statystycznie różnice odnotowano pomiędzy wartościami pH rejestrowanymi przed

zabiegiem, a wartościami w momencie podłączenia do ECMO – spadek pH. Ponadto, wartości przedoperacyjne pH były znacząco wyższe w stosunku do wartości odnotowywanych w momencie odłączania od ECMO. Mediana pH w momencie zakończenia terapii była znacząco wyższa od wartości z chwili odłączania od ECMO. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyjściowymi, a końcowymi wartościami pH – Ryc.4



Ryc. 4 Wartości pH w trakcie leczenia (test Friedmana $p = 0,076$)

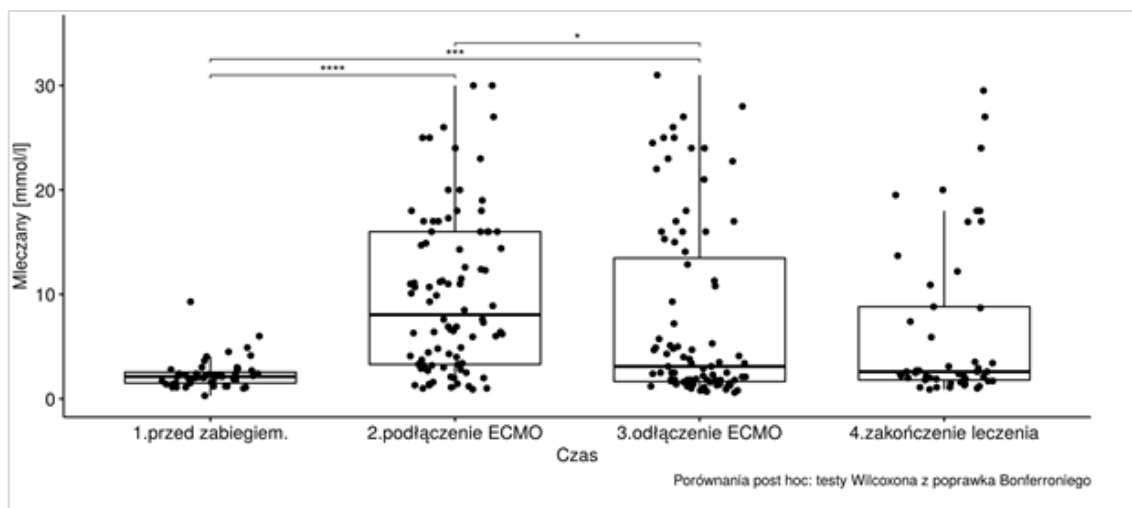
* $p = 0,036$ - porównanie punktu czasowego 3 i 4

** $p = 0,0001$ - porównanie punktu czasowego 1 i 2

*** $p = 0,0007$ – porównanie punktu czasowego 1 i 3

5.4.2 Wartości stężenia mleczanów w trakcie ECMO

Mediany stężeń mleczanów w obrębie wszystkich punktów czasowych różniły się od siebie istotnie. Istotne statystycznie różnice odnotowano pomiędzy wartościami stężenia mleczanów rejestrowanymi przed zabiegiem, a jego wartościami w momencie podłączenia do ECMO - wzrost stężenia. Ponadto, przedoperacyjne stężenia mleczanów były niższe w stosunku do wartości odnotowywanych w momencie odłączania od ECMO. Mediana stężenia mleczanów w momencie odłączania była niższa od wartości z chwili podłączania od ECMO. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy wyjściowym a końcowym stężeniem mleczanów - Ryc. 5.



Ryc. 5. Stężenie mleczanów w trakcie leczenia (test Friedmana $p < 0,001$).

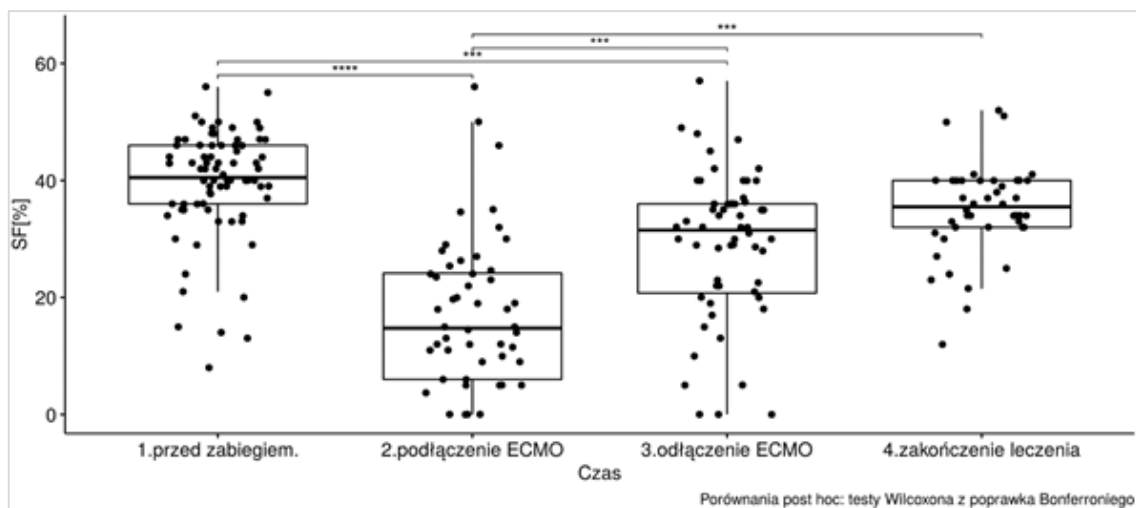
* $p = 0,025$ – porównanie punktu czasowego 2 i 3

*** $p = 0,0005$ – porównanie punktu czasowego 1 i 3

**** $p < 0,0001$ – porównanie punktu czasowego 1 i 2

5.4.3 Wartości SF i EF w trakcie ECMO

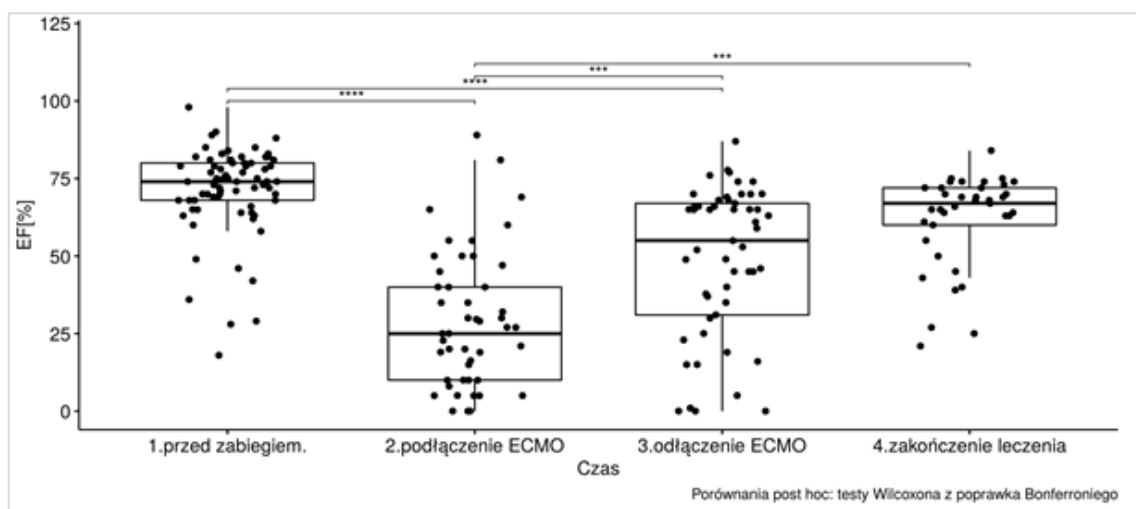
Mediany SF i EF w obrębie wszystkich punktów czasowych różniły się od siebie istotnie. Istotny statystycznie spadek wartości SF i EF wystąpił w okresie pomiędzy zabiegiem, a momentem podłączenia do ECMO. Wartości SF i EF były istotnie wyższe w momencie odłączenia ECMO i zakończenia leczenia w stosunku do momentu podłączenia wspomaganie. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy wyjściowymi a końcowymi wartościami SF i EF. Opisywane zależności przedstawia Ryc. 6 i 7.



Ryc. 6. Frakcja skracania komory systemowej w trakcie leczenia (test Friedmana $p < 0,001$).

*** $p < 0,0001$ – porównanie punktu czasowego 1 i 3, 2 i 3 oraz 2 i 4

**** $p < 0,0001$ – porównanie punktu czasowego 1 i 2



Ryc.7 Frakcja wyrzutowa komory systemowej w trakcie leczenia (test Friedmana $p < 0,001$)

*** $p < 0,0001$ – porównanie punktu czasowego 2 i 3 oraz 2 i 4

**** $p < 0,0001$ – porównanie punktu czasowego 1 i 2 oraz 2 i 3

5.5 Problemy i interwencje w trakcie prowadzenia terapii ECMO

5.5.1 Krwawienie, koagulopatie

U 70 pacjentów (68% badanej populacji) obserwowano krwawienia, u 66 (64%) koagulopatie. Odzwierciedlało się to w wielkości drenażu oraz w ilości podawanych preparatów krwiopochodnych – Tab. 11.

Tab. 11. Przetoczenia oraz drenaż w trakcie ECMO.

Zmienna	Wartość
Całkowita podaż koncentratu krwinek czerwonych [ml]	1755 (200-9000)
Całkowita podaż osocza [ml]	1655 (110-9064)
Całkowita podaż płytek krwi [ml]	840 (60-9840)
Całkowity drenaż [ml]	1225 (15-12560)
Całkowity drenaż w przeliczeniu na kg m.c. [ml/kg]	157 (3-1533)

zmienne przedstawione jako mediana i zakres; ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa

U 55 pacjentów (53%) wstrzymano czasowo systemową podaż heparyny. W tej podgrupie pacjentów, obserwowano znacząco więcej koagulopatii, krwawień, powikłań neurologicznych oraz zgonów - Tab. 12.

Tab. 12. Wybrane zmienne w zależności od czasowego wstrzymania heparyny podczas ECMO.

Zmienna	Czasowe wstrzymanie podaży heparyny	Ciągła podaż heparyny	Istotność (test Fishera)
Koagulopatie	84% (46/55)	42% (20/48)	$p < 0,0001$
Krwawienie	86% (47/55)	48% (23/48)	$p = 0,0001$
Powikłania nerkowe	64% (35/55)	67% (32/48)	$p = 0,84$
Powikłania neurologiczne	53% (46/55)	25% (12/48)	$p = 0,005$
Powikłania techniczne	22 % (12/55)	33% (16/48)	$p = 0,27$
Fatalne powikłania techniczne	2% (1/55)	2% (1/48)	$p = 1$
Dekaniulacja > 24h	55% (30/55)	73% (35/48)	$p = 0,067$
Zgon	73% (40/55)	52% (25/48)	$p = 0,041$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności

Pacjenci z koagulopatią częściej poddani byli reoperacji oraz częściej stosowano u nich pompę rolkową. – Tab. 13 i 14.

Tab. 13. Występowanie koagulopatii w zależności od reoperacji.

	Reoperacja		Istotność (test Fishera)
	Tak	Nie	
Koagulopatie	79,5% (31/39)	55% (35/64)	$p = 0,012$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności

Tab. 14. Występowanie koagulopatii w zależności od rodzaju pompy.

	Typ pompy		Istotność (test Fishera)
	R	C	
Koagulopatie	100% (9/9)	61% (57/94)	$p = 0,025$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności; R - pompa rolkowa; C - pompa centryfugalna

5.5.2 Powikłania neurologiczne

Powikłania neurologiczne wystąpiły u 62 pacjentów (60% populacji). Występowały one znacząco częściej w niektórych okresach prowadzenia terapii ECMO (Ryc. 12) oraz w przypadku niektórych wad serca (Ryc. 14).

Istotnie częściej powikłania neurologiczne występowały w przypadku reoperacji – Tab.15.

Tab. 15. Występowanie powikłań neurologicznych w zależności od reoperacji

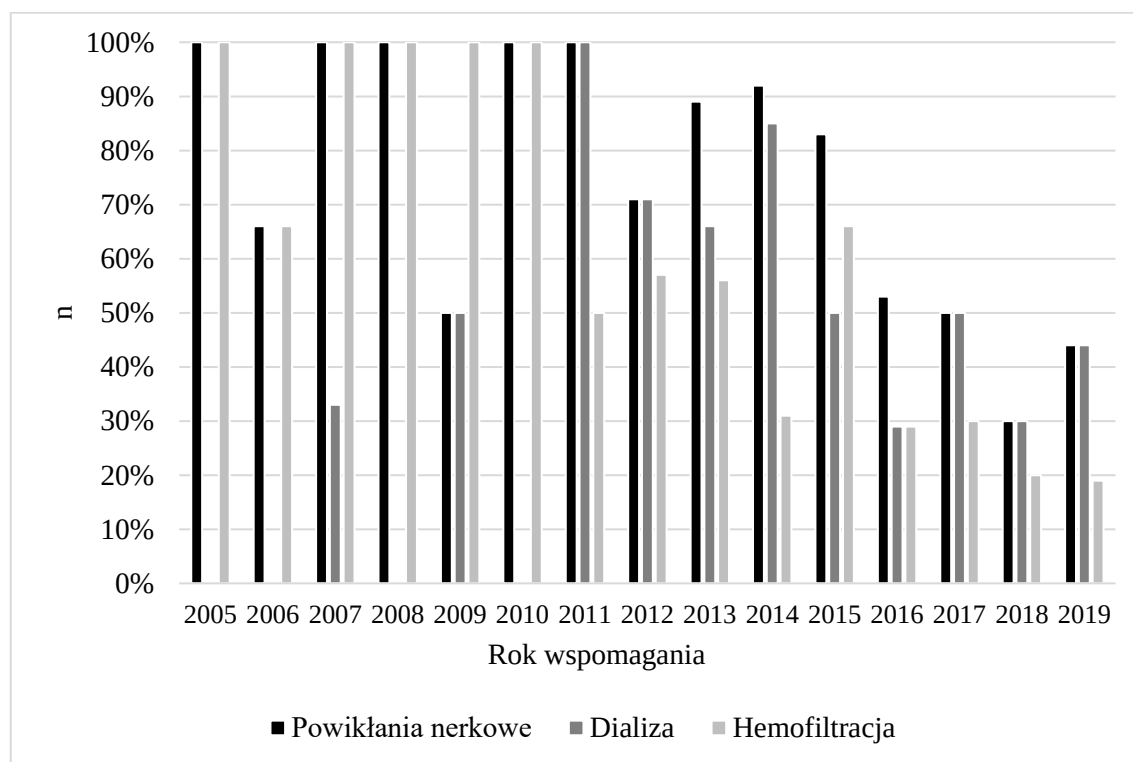
	Reoperacja		Istotność (test Fishera)
	Tak	Nie	
Powikłania neurologiczne	54% (21/39)	31% (20/64)	$p = 0,037$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności

5.5.3 Powikłania nerkowe

Niewydolność nerek obserwowano u 67 pacjentów (65% populacji badanej). Stan ten wymagał wdrożenia dializy u 49 dzieci (47%) lub hemofiltracji u 43 (42%). Obserwowano statystycznie istotne różnice częstości występowania powikłań nerkowych w poszczególnych grupach wad serca (Ryc. 13). Rok przeprowadzenia

wspomagania ECMO miał wpływ na obserwowaną ilość pacjentów z powikłaniami nerkowymi (Ryc. 11) oraz pacjentów podłączonych do dializy oraz hemofiltracji – Ryc. 8.



Ryc. 8. Odsetek pacjentów z powikłaniami nerkowymi, dializą, hemofiltracją w poszczególnych latach.

istotność statystyczna (test Fishera): powikłania nerkowe $p = 0,037$; hemofiltracja $p = 0,02$; dializa $p = 0,037$; n - odsetek pacjentów

Tab. 16, 17 i 18 przedstawiają zależności pomiędzy występowaniem powikłań nerkowych, podłączaniem pacjenta do dializy i hemofiltracji, a trybem podłączenia do ECMO, stosowaniem levosimendanu oraz rodzajem pompy wykorzystanej do wspomagania ECMO.

Tab. 16. Powikłania nerkowe, dializa, hemodiafiltracja w zależności od trybu podłączenia do ECMO.

	ECMO na sali operacyjnej	ECMO na OP	Istotność (test Fishera)
Powikłania nerkowe	56% (33/59)	77% (34/44)	$p = 0,004$
Dializa	36% (21/49)	64% (28/44)	$p = 0,006$
Hemofiltracja	39% (23/59)	45% (20/44)	$p = 0,55$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności; ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa; OP - oddział pooperacyjny

Tab. 17. Powikłania nerkowe, dializa, hemodiafiltracja w zależności zastosowania terapii levosimendanem.

	Terapia levosimendanem		Istotność (test Fishera)
	Tak	Nie	
Powikłania nerkowe	48% (24/50)	81% (43/53)	$p = 0,0005$
Dializa	40% (20/50)	55% (29/53)	$p = 0,17$
Hemofiltracja	28% (14/50)	55% (29/53)	$p = 0,009$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności.

Tab. 18. Powikłania nerkowe, dializa, hemodiafiltracja w zależności od typu pompy.

	Typ pompy		Istotność (test Fishera)
	R	C	
Powikłania nerkowe	89% (8/9)	63% (59/94)	$p = 0,16$
Dializa	11% (1/9)	51% (48/94)	$p = 0,033$
Hemofiltracja	89% (8/9)	37% (35/94)	$p = 0,0037$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności; CPB - krążenie pozaustrojowe; C - pompa centryfugalna; R - pompa rolkowa

5.5.4 Interwencje podczas ECMO

Podczas prowadzenia ECMO część pacjentów wymagała diagnostyki nieinwazyjnej (tomografia komputerowa) lub inwazyjnej (cewnikowanie serca). Ponadto, chorzy wymagali interwencji chirurgicznych planowych (usunięcie wentu) lub nieplanowych (rewizja z powodu krwawienia, tamponady, reinterwencja chirurgiczna lub przezskórna) - Tab. 19. Przynajmniej jedna z w/w interwencji podczas trwania ECMO wystąpiła u 54 pacjentów, co stanowi 52% grupy badanej.

Tab. 19. Interwencje w trakcie prowadzenia ECMO.

Zmienna	n (%)
Liczba pacjentów z co najmniej jedną interwencją diagnostyczną	9 (8,7%)
Liczba pacjentów z planowym usunięciem wentu	16 (15,5%)
Liczba pacjentów z co najmniej jedną interwencją chirurgiczną	20 (19,5%)

ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa; n - liczba pacjentów

5.5.5 Powikłania techniczne

Powikłania techniczne wystąpiły u 28 pacjentów, co stanowi 27,2% grupy badanej. Fatalne powikłania techniczne zakończone zgonem pacjenta wystąpiły u 2 pacjentów (1,9%).

Tab. 20 przedstawia związek występowania powikłań z rodzajem pompy użytej podczas wspomagania. W poszczególnych latach obserwowano statystycznie istotne różnice w ilości powikłań technicznych – Ryc. 10.

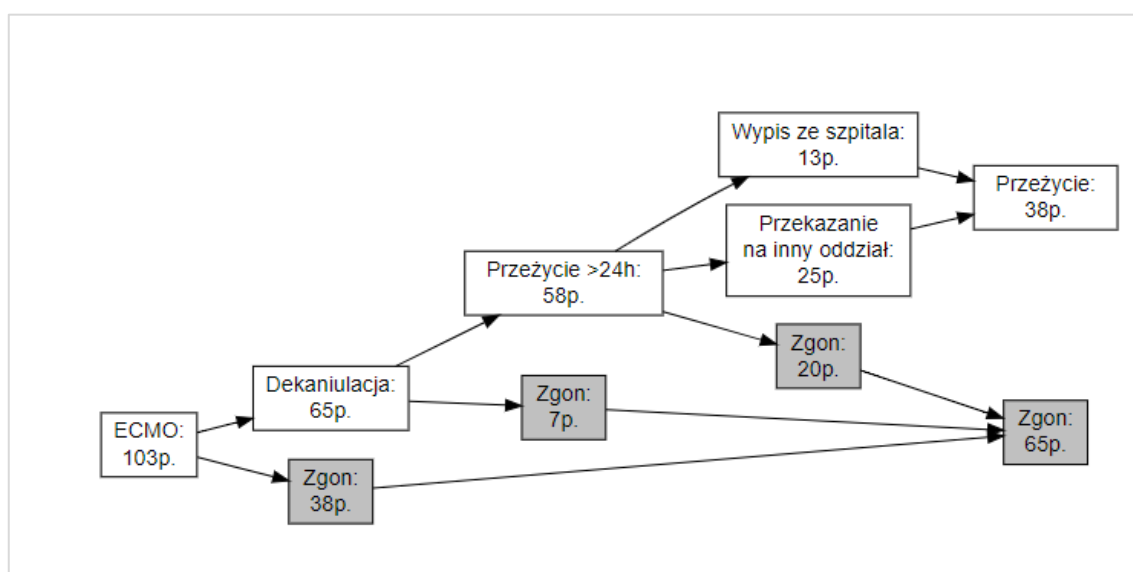
Tab. 20. Powikłania techniczne w zależności od typu pompy ECMO.

	Typ pompy		Istotność (test Fishera)
	R	C	
Powikłania techniczne	66% (6/9)	23% (22/84)	$p = 0,012$
Fatalne powikłania techniczne	0% (0/9)	2% (2/94)	$p = 1$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności; ECMO - transmembranowa oksygenacja pozaustrojowa; C - pompa centryfugalna; R - pompa rolkowa

5.6 Zakończenie wspomaganie.

Przeciętny czas trwania wspomaganie ECMO wynosił 124h (w zakresie 12 do 1241h). Dekaniulację z przeżyciem powyżej 24h obserwowano u 65 pacjentów (63% grupy badanej). Wśród nich nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w liczbie dzieci o morfologii jedno lub dwukomorowej (50% vs 65%, $p = 0,091$, test Fishera). Ponadto, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu powyżej 24h po dekanialacji w zależności od leczenia levosimendanem, reoperacji, czy też w zależności od używanej pompy. Nie obserwowano także różnic w przeżyciu powyżej 24h po dekanialacji w poszczególnych latach i w zależności od wady serca.



Ryc. 9. Schemat zakończenia przebiegu ECMO.

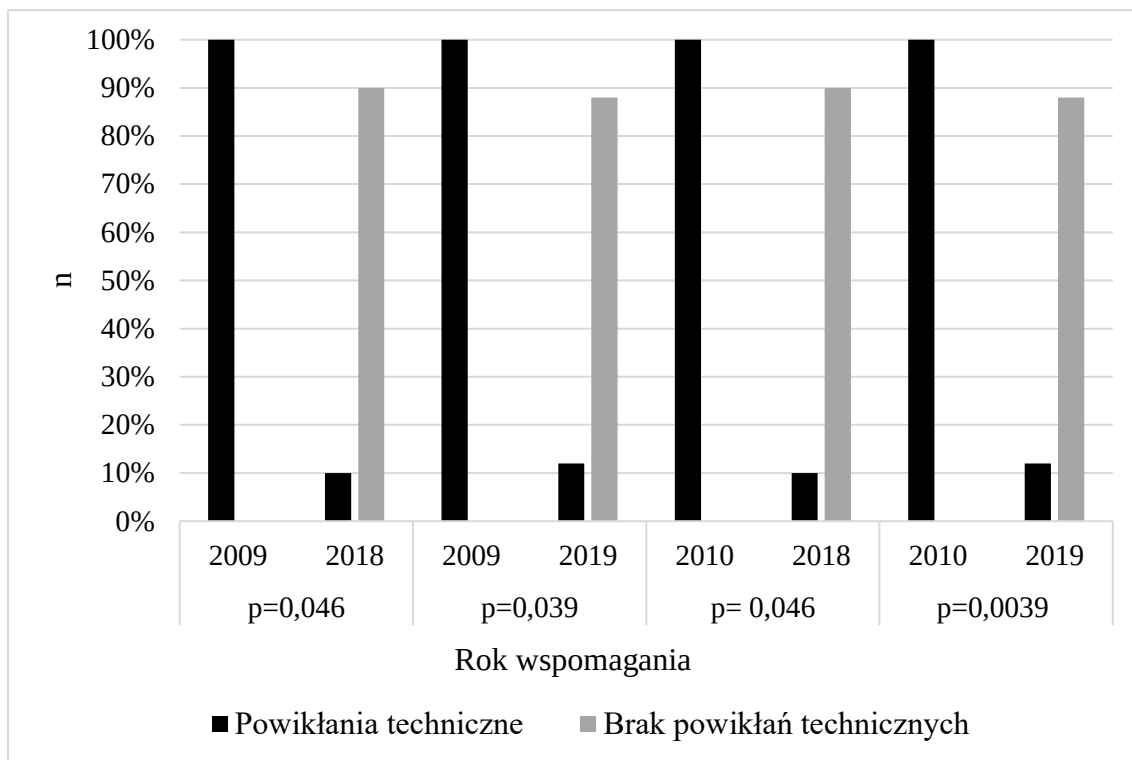
Podsumowując, terapię ECMO zastosowano u 103 pacjentów, z czego u 38 odłączenie od wspomagania nie powiodło się w związku z brakiem regeneracji mięśnia sercowego lub innym istotnym powikłaniem. Z grupy 65 pacjentów odłączonych od wspomagania 7 zmarło przed upływem 24h. Dwudziestu kolejnych pacjentów zmarło podczas dalszej hospitalizacji. Trzydziestu ośmiu pacjentów wypisano z OP, z czego 25 zostało przekazanych do innych oddziałów, a 13 zostało zwolnionych do domu po pobycie na oddziale kardiochirurgicznym pośrednim - Ryc. 9.

Dwudziestu ośmiu pacjentów zmarło z powodu niewydolności wielonarządowej, 28 pacjentów z powodu niewydolności krążenia w okresie późniejszym. Czterech z powodu krwawienia, 3 z powodu stwierdzenia śmierci pnia mózgu oraz dwóch z powodu niewydolności oddechowej. Śmiertelność w badanej grupie wyniosła 63%.

Trzynastu pacjentów (81%) z sercem o morfologii jednokomorowej oraz 52 (60%) z sercem o morfologii dwukomorowej zmarło przed wypisem ze szpitala. Morfologia wady serca (jedno lub dwukomorowa) nie miała wpływu na śmiertelność (test Fishera, $p = 0,16$). W grupie BWG nie obserwowano zgonów. Większa śmiertelność występowała w niektórych wadach serca, co obrazuje Ryc. 15. Znacząco większą śmiertelność obserwowano w przypadku reoperacji (test Fishera, $p = 0,003$). Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów reoperowanych zmarło. W grupie pacjentów, u których zabieg nie był reoperacją śmiertelność wynosiła 52%.

Ryciny 10-15 przedstawiają występowanie powikłań technicznych, nerkowych, neurologicznych oraz śmiertelności w zależności od roku prowadzenia terapii oraz grup wad serca.

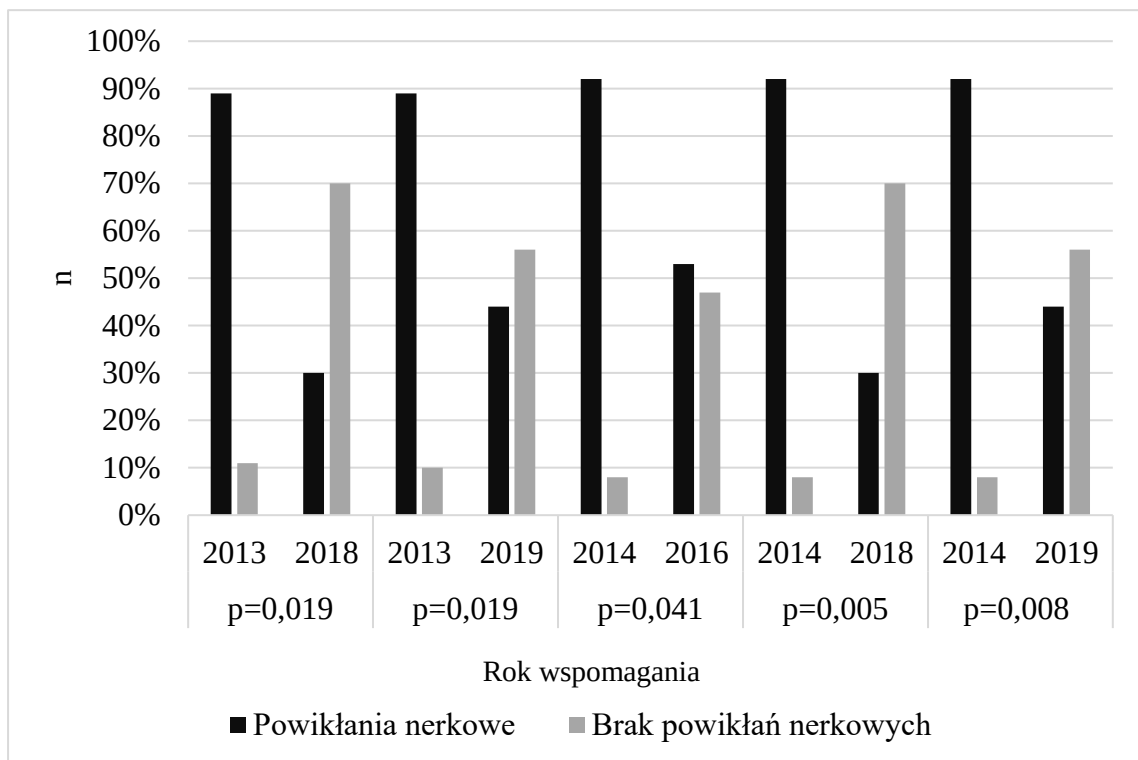
Liczba występowania powikłań technicznych różniła się istotnie w poszczególnych latach w obrębie całej grupy (test Fishera $p = 0,015$). Ryc. 10 przedstawia istotne różnice pomiędzy poszczególnymi latami wspomagania.



Ryc. 10. Odsetek powikłań technicznych w zależności od roku wspomagania

n - odsetek pacjentów

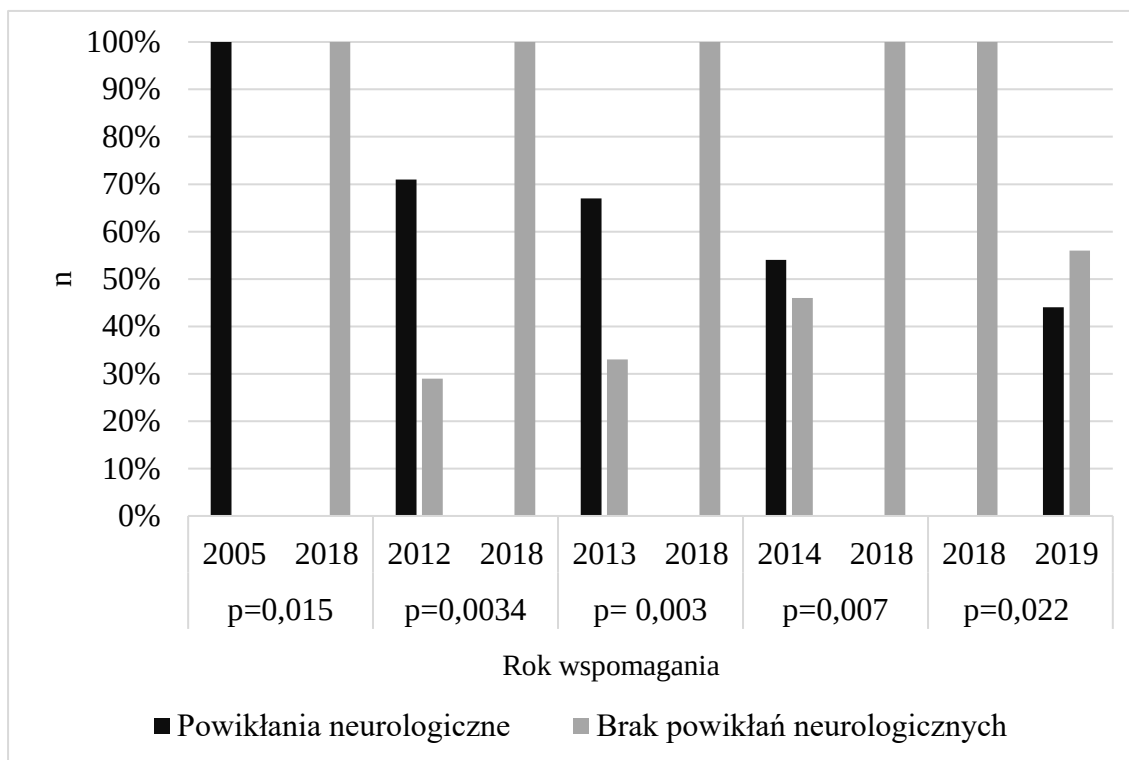
Liczba powikłań nerkowych różniła się istotnie w poszczególnych latach (test Fishera $p = 0,037$). Ryc. 11 przedstawia istotne różnice pomiędzy poszczególnymi latami wspomagania.



Ryc. 11 Odsetek powikłań nerkowych w zależności od roku wspomagania

n - odsetek pacjentów

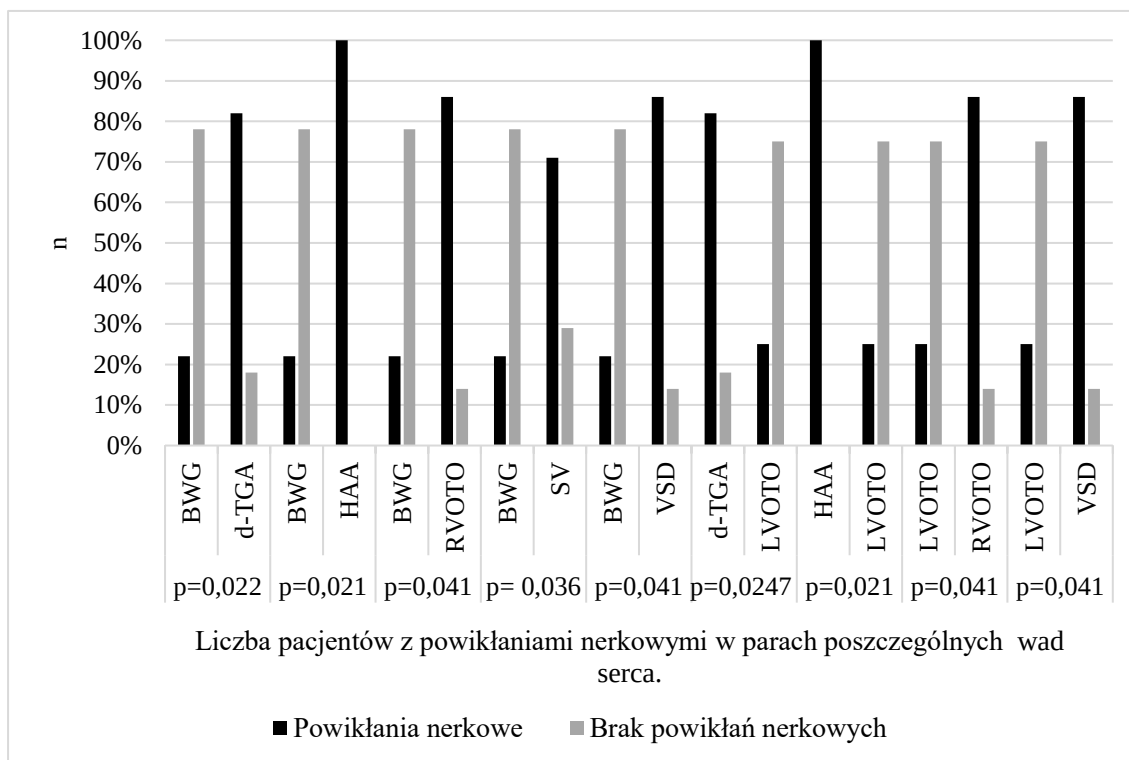
Liczba powikłań neurologicznych różniła się istotnie w poszczególnych latach (test Fishera $p = 0,014$). Ryc. 12 przedstawia istotne różnice pomiędzy poszczególnymi latami wspomagania.



Ryc. 12 Odsetek powikłań neurologicznych w zależności od roku wspomagania

n - odsetek pacjentów

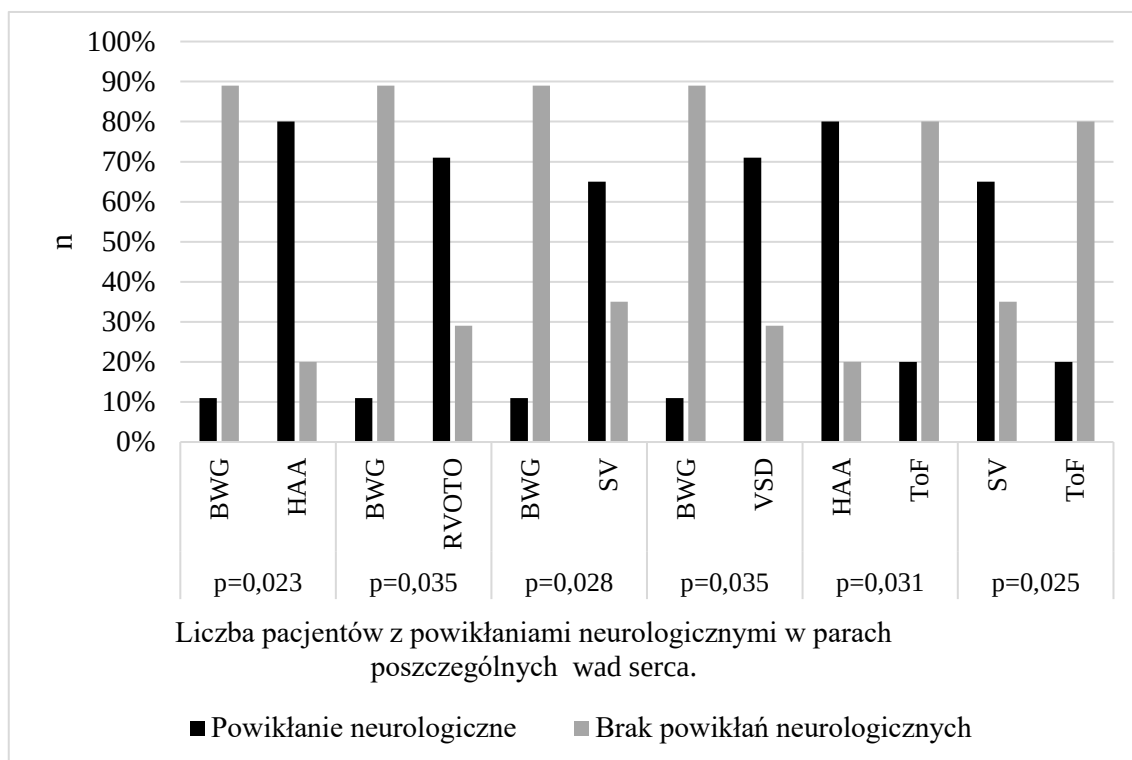
Liczba powikłań nerkowych różniła się istotnie w zależności od rodzaju wady serca (test Fishera $p = 0,0321$). Ryc. 13 przedstawia istotne różnice w porównaniach poszczególnych par wad serca.



Ryc. 13 Odsetek powikłań nerkowych w zależności od rodzaju wady serca

n - odsetek pacjentów; HAA - hipoplazja łuku aorty; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; LVOTO - zwężenie drogi wypływu z lewej komory; BWG - zespół Bland-White Garland; d-TGA - przełożenie wielkich pni tętniczych; SV- serce o morfologii jednokomorowej;

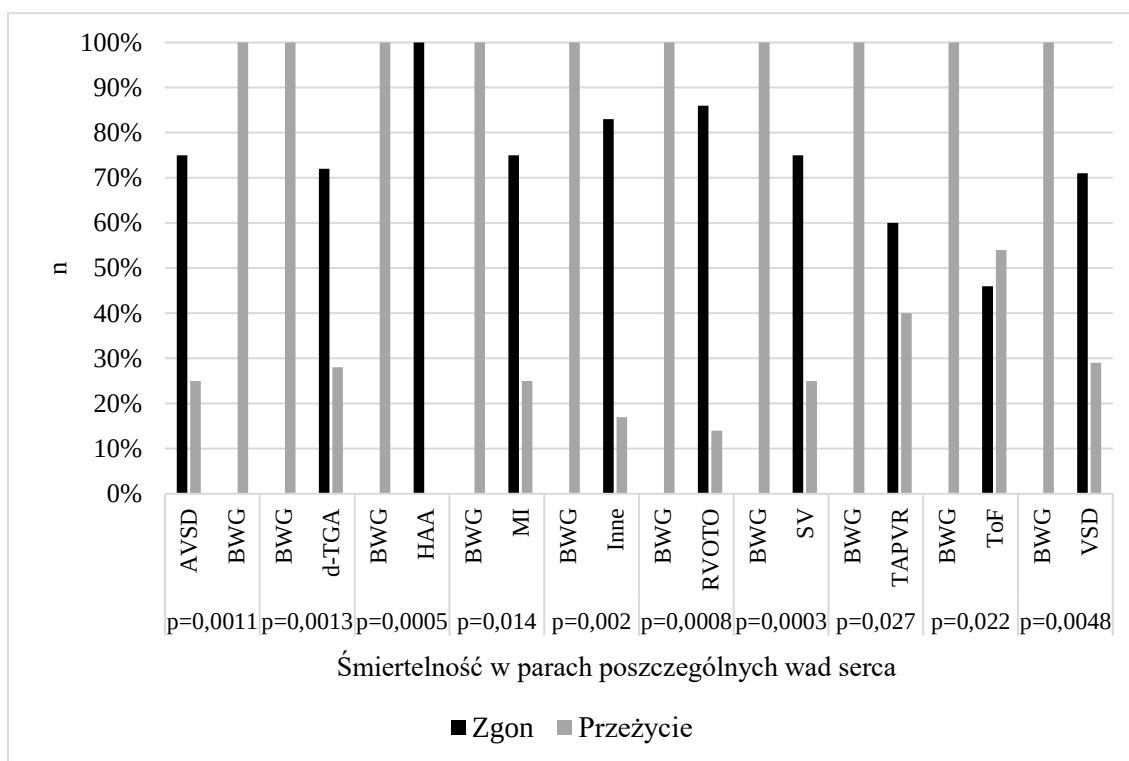
Liczba powikłań neurologicznych różniła się istotnie w zależności od rodzaju wady serca (test Fishera $p = 0,03$). Ryc. 14 przedstawia istotne różnice w porównaniach poszczególnych par wad serca.



Ryc. 14 Odsetek powikłań neurologicznych w zależności od rodzaju wady serca

n - odsetek pacjentów; HAA - hipoplazja łuku aorty; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; BWG - zespół Bland-White Garland; SV- serce o morfologii jednokomorowej; ToF - Tetralogia Fallota

Śmiertelność różniła się istotnie w zależności od rodzaju wady serca (test Fishera $p = 0,0012$). Ryc. 15 przedstawia istotne różnice w porównaniach poszczególnych par wad serca.



Ryc. 15 Śmiertelność w grupach wad serca.

n - odsetek pacjentów; ToF - tetralogia Fallota; SV - serce o morfologii jednokomorowej; AVSD - wspólny kanał przedsionkowo-komorowy; d-TGA - przełożenie wielkich pni tętniczych; BWG - zespół Bland-White-Garland; RVOTO - zwężenie drogi wypływu z prawej komory; VSD - ubytek przegrody międzykomorowej; HAA - hipoplazja łuku aorty; TAPVR - całkowity nieprawidłowy spływ żył płucnych; MI - niedomykalność zastawki mitralnej; Inne – pozostałe rzadsze wady serca

5.7 Efekt zastosowania levosimendanu

U 50 pacjentów zastosowano wlew ciągły z levosimendanu – 48.5% badanej populacji. Odnotowano mniejsze ilości zgonów u pacjentów, u których stosowano terapię levosimendanem 25% vs 75,5% (test Fishera, $p = 0,009$).

W grupie pacjentów, u których stosowano levosimendan, istotnie rzadziej obserwowano powikłania neurologiczne, nerkowe oraz koagulopatie – Tab. 21.

Frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie statystycznie wyższa w momencie wypisu u pacjentów poddanych terapii levosimendanem - Tab. 22.

Tab. 21. Koagulopatie, powikłania nerkowe, neurologiczne w zależności od terapii levosimendanem.

Zmienna	Terapia levosimendanem		Istotność (test U Manna- Withney'a)
	Tak	Nie	
Koagulopatie	50% (25/50)	77% (41/53)	$p = 0,004$
Powikłania nerkowe	48% (24/50)	81% (43/53)	$p = 0,0005$
Powikłania neurologiczne	28% (14/50)	51% (27/53)	$p = 0,026$

zmienna przedstawiona jako procent i liczba wystąpienia danej cechy w podgrupie w stosunku do jej liczności

Tab. 22. Frakcja skracania oraz frakcja wyrzutowa komory systemowej w zależności od terapii levosimendanem oraz momentu badania

Zmienna	Terapia Levosimendanem		Istotność (test U Manna- Withney'a)
	Tak	Nie	
SF [%] w momencie odłączenia	30,5 (0-49)	32 (0-57)	$p = 0,53$
SF [%] w momencie wypisu	37 (18-52)	34 (12-50)	$p = 0,24$
EF [%] w momencie odłączenia	63 (0-78)	33,5 (0-87)	$p = 0,13$
EF [%] w momencie wypisu	68,5 (25-84)	61 (21-72)	$p = 0,041$

zmienne przedstawione jako mediana i zakres; EF - frakcja wyrzutowa; SF - frakcja skracania

6. Dyskusja

Kardiochirurgia dziecięca na przestrzeni ostatnich lat zanotowała znaczny postęp. Obecnie przykładą się dużą wagę do poprawy wyników odległych leczenia wrodzonych wad serca. Przykładem służy rozwój chirurgicznego sposobu leczenia dzieci z zespołami przełożenia wielkich naczyń: przez operacje na poziomie przedsionków, następnie poprzez procedurę Jatena³²⁻³⁴, w ubiegłym stuleciu, na operacji Nikadoh oraz double root translocation rozwijanych obecnie^{35,36}. Dopełnieniem powyższych przykładów jest leczenie pacjentów dawniej niekwalifikujących się do korekcji dwujamowej (tzw. pacjenci „graniczni”), u których obecnie wykonuje się korekcję całkowitą, dającą tym chorym szansę na lepszą jakość życia w przyszłości. W ten sposób lepsze wyniki odległe mogą związane być z większym ryzykiem okołoperacyjnym.

Bardziej skomplikowane operacje, wymagające dłuższego czasu niedokrwienia mięśnia sercowego predysponują do jego pooperacyjnej dysfunkcji, co objawia się klinicznie zespołem małego rzutu serca. W niektórych przypadkach leczenie metodami konwencjonalnymi tej patologii nie jest wystarczające i jedyną szansą dla tych chorych jest terapia za pomocą ECMO³⁷. W początkach kardiochirurgii brak technologii ECMO wiązał się ze zgonem pacjenta, którego w czasach obecnych potencjalnie można by uratować³⁸. Ponieważ terapia ECMO daje czas na regenerację mięśnia sercowego - jest więc szansą na wyzdrowienie³⁹. Jeśli do niego nie dochodzi, ECMO umożliwia decyzję o wspomaganii długoterminowym lub o przeszczepie serca⁴⁰.

6.1 Różnice wewnątrzgrupowe w populacji pacjentów.

Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w wieku pacjentów w momencie podłączenia do ECMO biorąc pod uwagę płeć oraz wskazania do podłączenia ECMO⁴¹. Pacjenci, którzy zostali poddani reoperacji byli starsi oraz więksi w momencie rozpoczęcia ECMO. Trend ku znaczącej różnicy w wieku w trakcie podłączenia do ECMO obserwowano także w grupie pacjentów z sercem jednokomorowym. Byli oni w większości dziećmi poddanymi reoperacji w celu

wykonania II lub III etapu leczenia serca jednokomorowego (ścieżka Fontana). W badanej populacji nie było pacjentów z zespołem hipoplazji lewej komory leczonych za pomocą operacji Norwooda podczas pierwszego etapu paliacji. Mogło to wpłynąć na różnice wieku pacjentów z sercem jednokomorowym poddanych wspomaganie ECMO w stosunku do danych dostępnych w literaturze⁴²⁻⁴⁴.

Dużą grupę dzieci w badanej populacji stanowili pacjenci poniżej 1 roku życia. Fakt ten zgodny jest z dostępnymi doniesieniami i świadczy, że grupa pacjentów z mniejszą masą ciała oraz polem powierzchni ciała charakteryzuje się większym ryzykiem wspomaganie za pomocą ECMO w okresie pooperacyjnym⁴⁵.

6.2 Tryb wspomaganie ECMO.

Najczęstszym wskazaniem do podłączenia ECMO w grupie pacjentów pediatrycznych to niemożliwość bezpiecznego zatrzymania krążenia pozaustrojowego na sali operacyjnej⁴⁶. Wynika to z upośledzonej funkcji serca po długim czasie krążenia pozaustrojowego oraz długotrwałym okresie zatrzymania serca. Fakt ten odzwierciedla się w przedstawianej pracy.

Znaczący czas kardioplegicznego zatrzymania pracy serca obserwowany w przedstawianym badaniu, nieprzewidywalność reakcji pacjenta na krążenie pozaustrojowe, hipotermię może prowadzić do znaczącej dysfunkcji mięśnia sercowego po odklemowaniu aorty i prowadzić do upośledzonej kurczliwości serca. Czas reperfuzji oraz przedłużenie wspomaganie za pomocą CPB może być niewystarczający do pełnej regeneracji, co powoduje konieczność podłączenia do ECMO⁴⁷. Pacjenci o znacząco niższej masie ciała i polu powierzchni ciała byli zdecydowanie częściej podłączani do wspomaganie na bloku operacyjnym. Świadczy to o większej wrażliwości oraz o granicznych możliwościach kompensacyjnych tej grupy pacjentów^{48,49}.

Duży odsetek niemowląt podłączonych do ECMO na sali operacyjnej stanowili chorzy z nieprawidłowym odejściem lewej tętnicy wieńcowej od pnia płucnego (zespół BWG). W tej grupie każdy pacjent po operacji był podłączony do wspomaganie

elektywnie. Pacjenci ci w badaniach przedoperacyjnych charakteryzują się krytycznie zmniejszoną kurczliwością mięśnia sercowego, co uzasadnia opisywane postępowanie⁵⁰⁻⁵². Podłączenie do ECMO w przypadku niemożności zatrzymania krążenia po korekcji BWG może się ze zwiększonym ryzykiem reoperacji: plastyki, wymiany zastawki mitralnej lub przeszczepu serca, z powodu przedoperacyjnego niedokrwienia mięśnia serca i braku poprawy jego funkcji⁵³. W przedstawianej pracy jeden pacjent z BWG wymagał wymiany zastawki mitralnej.

Najliczniej reprezentowaną wadę serca stanowili pacjenci po korekcji tetralogii Fallota. Grupa ta najczęściej wymagała podłączenia do ECMO na OP po zakończeniu operacji z powodu narastania zespołu małego rzutu, najprawdopodobniej z powodu dysfunkcji prawej komory⁵⁴.

6.3 Parametry biochemiczne i funkcja skurczowa mięśnia sercowego podczas ECMO.

Parametry krytyczne - stężenie kwasu mlekowego oraz wartość pH na poszczególnych etapach wspomagania ECMO odzwierciedlały patofizjologiczne zmiany zachodzące u pacjentów ze skrajną niewydolnością krążenia: znaczne odstępstwo od normy w chwili rozpoczęcia wspomagania do normalizacji w/w parametrów w momencie zakończenia terapii. Taka trajektoria omawianych zmiennych z pewnością miała związek z możliwością uratowania części pacjentów. Stężenia mleczanów w czasie podłączenia do ECMO są istotnym czynnikiem warunkującym przeżycie po terapii⁵⁵. Możliwość skutecznego obniżenia ich stężenia powoduje wzrost szans na przeżycie pacjenta^{56,57}. Uważa się, iż wczesne podłączenie do wspomagania daje szanse na uzyskanie jeszcze lepszych wyników⁵⁸⁻⁶². Jest to możliwe poprzez ograniczenie możliwości pojawienia się powikłań i nieodwracalnych zmian związanych z terapią konwencjonalną, takich jak objawy uboczne wysokich dawek katecholamin lub objętościowe i ciśnieniowe uszkodzenie płuc^{57,63}. Z uwagi na duży odsetek pacjentów podłączonych do ECMO już na sali operacyjnej, nie zaobserwowano znaczących różnic w okresie: koniec operacji - moment podłączenia do wspomagania np. w zależności od przeżycia.

Funkcja serca jest głównym parametrem determinującym powodzenie terapii za pomocą ECMO^{64,65}. Istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki opisywane w literaturze jest poprawa funkcji serca w pierwszych 24-72 godzinach po podłączeniu wspomaganie⁶⁶. Z uwagi na zarejestrowanie w pracy parametrów echokardiograficznych jedynie w 4 punktach czasowy, dokładna ocena momentu poprawy funkcji serca nie była możliwa. Jednakże, zmiany wartości parametrów echokardiograficznych obrazujących funkcję mięśnia sercowego badanej grupy pacjentów podczas terapii ECMO były zgodne z typowym przebiegiem wspomaganie.

6.4 Krwawienie, koagulopatie

Krwawienie oraz zaburzenia krzepnięcia stanowią istotny problem kliniczny napotykanym podczas terapii ECMO - uwidaczniają to ilości pacjentów z w/w powikłaniami odnotowanymi w pracy. Komplikacje te są pochodną ciężkiego stanu pacjenta oraz konieczności pogodzenia optymalnej hemostazy z antykoagulacją niezbędną do prawidłowego funkcjonowania każdej formy pozaustrojowego krążenia krwi – dwóch przeciwstawnych działań⁶⁷⁻⁶⁹. Dodatkowo, sytuacja ta jest komplikowana nieprawidłowościami w zakresie parametrów krzepnięcia jeszcze przed podłączeniem do wspomaganie⁷⁰. Ponadto, nie bez znaczenia dla hemostazy podczas ECMO jest urządzenie wprowadzające krew w ruch. Pompy rolkowe stosowane długotrwale w układach otwartych charakteryzują się znaczną traumatycznością dla składników humoralnych i komórkowych krwi, co potwierdziła obecność zaburzeń krzepnięcia u każdego dziecka wspomaganego tym rodzajem pompy⁷¹.

Kolejnym czynnikiem predysponującym do zaburzeń krzepnięcia w trakcie ECMO jest efekt reoperacji⁷². Każda reoperacja jest obarczona znacznym ryzykiem krwawienia z powodu konieczności uwolnienia ze zrostów dużych powierzchni najważniejszych struktur serca. Pociąga to za sobą większy drenaż, a tym samym większe zużycie preparatów krwio pochodnych^{16,73}. O ile liczba pacjentów z krwawieniami po reoperacji nie różniła się znacząco od liczby pacjentów z tym samym powikłaniem poddanych pierwszej operacji, to liczba dzieci reoperowanych z koagulopatiami była istotnie większa. W grupie tej obserwowano również statystycznie

więcej powikłań neurologicznych, w tym wypadku związanych z krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego⁷⁴.

Prowadzenie terapii ECMO wymaga natychmiastowych zdecydowanych działań korygujących wszelkie nieprawidłowości hemostazy (głównie w zakresie ilości trombocytów oraz stężenia fibrynogenu) i jednoczesowej systemowej antykoagulacji heparyną⁷⁵⁻⁷⁷. Tylko takie działanie może zapewnić optymalne wyniki terapii. Jeśli mimo wykluczenia krwawienia chirurgicznego (włącznie z rewizją rany) oraz mimo uzyskania optymalnych parametrów krzepnięcia krwawienie jest nadal nieopanowane, konieczne może być czasowe wstrzymanie podaży leku przeciwkrzepliwego. Na ten sposób postępowania zdecydowano się u 55 pacjentów (53% populacji) i dotyczyło tylko pacjentów wspomaganych za pomocą pompy odśrodkowej.

6.5 Powikłania neurologiczne.

Według rejestru ELSO powikłania neurologiczne występują u 12,9% pacjentów, u których zastosowano terapię ECMO^{78,79}. Śmierć mózgu stanowi 11%, a udar mózgu oraz krwawienie śródczaszkowe 7% tych komplikacji⁸⁰. W przypadku noworodków poddanych terapii ECMO powikłania neurologiczne stanowią 14% badanych, gdzie częściej powikłania występują u pacjentów z niską masą urodzeniową, po zatrzymaniu krążenia oraz u pacjentów, u których obserwowano przez dłuższy czas kwasicę metaboliczną⁸¹, hipoglikemię oraz pacjenci wymagający dużych dawek leków inotropowo-dodatnich⁸². W obserwacji długoterminowej 20%⁸³ do 73%⁸³ pacjentów poddanych terapii ECMO prezentuje powikłania neurologiczne. Dane literaturowe wskazują na śmiertelność na poziomie 96% u pacjentów, u których doszło do krwawienia śródczaszkowego, 84% u pacjentów z udarem niedokrwiennym oraz około 40% u pacjentów, u których obserwowano drgawki⁸² (te ostatnie mogą one występować u około 18% pacjentów poddanych wspomaganiu ECMO⁸⁵). Wpływ na ilość powikłań neurologicznych ma czas trwania terapii ECMO oraz stosowanie antykoagulacji⁸⁶. Rozwój technologii i modyfikacje sprzętu zmniejszają ryzyko incydentów neurologicznych po przez możliwość zmniejszenia stopnia antykoagulacji, jednakże całkowite wyeliminowanie leczenia przeciwkrzepliwego jest jeszcze niemożliwie⁸⁷.

Wydaje się, iż monitorowanie pacjenta za pomocą NIRS może ograniczyć występowanie ciężkich powikłań neurologicznych⁸⁸.

Powikłania neurologiczne w badanej grupie pacjentów dotyczyły 60% pacjentów poddanych terapii ECMO i w początkowym okresie stosowania wspomagania występowały najczęściej. Na obecność tej komplikacji miało także wpływ odstawienie leczenia przeciwkrzepliwego. Można domniemywać, iż przyczyną tego zjawiska były koagulopatie same w sobie prowadzące do krwawienia do OUN lub niedokrwienie o podłożu zatorowym w związku z brakiem antykoagulacji.

6.6 Powikłania nerkowe.

U pacjentów poddanych terapii ECMO istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek i konieczności podłączenia terapii nerkozastępczej^{89,90}. Z kolei, wystąpienie powikłań nerkowych i terapia nerkozastępcza wiąże się zwiększoną śmiertelnością pacjentów⁹¹⁻⁹³.

Pompy centryfugalne mogą powodować hemolizę krwi, hiperbilirubinemię^{94,95} oraz alkalozę metaboliczną⁹⁶, co prowadzi to ostrej niewydolności nerek⁹⁷⁻⁹⁹. W grupie badanej nie uwidoczniło się istotnej różnicy w ilości powikłań nerkowych pomiędzy grupami dzieci, u których zastosowano pompę rolkową lub centryfugalną. Może to wynikać ze stosunkowo małej grupy dzieci poddanych wspomaganiu z pompą rolkową. Ponadto, pacjenci u których stosowano pompę odśrodkową częściej wykorzystywano urządzenie do dializy, w przeciwieństwie do pacjentów ze wspomaganiem za pomocą pompy rolkowej, gdzie najczęściej stosowano hemofiltrację. Wynikało to z początkowych trudności technicznych w stosowaniu hemodializy u pacjentów wspomaganych tą drugą metodą.

Powikłania nerkowe występowały częściej w grupie pacjentów podłączonych do wspomagania na OP. Mogło się to wiązać z trwającym już pewien czas zespołem małego rzutu serca i w związku z tym, z brakiem optymalnego przepływu nerkowego¹⁰⁰. W przypadku niektórych wad serca obserwowano statystycznie istotne różnice w ilości powikłań nerkowych. Na przykład, w grupie pacjentów z zespołem

BWG, gdzie wskazaniem do ECMO była niemożność zatrzymania CPB, istotnie rzadziej dochodziło do powikłań nerkowych porównując z wadami serca takimi jak VSD, HAA, TGA czy SV gdzie wskazaniem do ECMO było rozwinięcie małego rzutu serca w OP.

Istotne różnice w powikłaniach nerkowych obserwowano pomiędzy latami 2013 i 2014 oraz 2018 i 2019. Mogło to najprawdopodobniej wynikać z szybszej kwalifikacji do wspomagania ECMO.

6.7 Powikłania techniczne i rok przeprowadzenia ECMO

Powikłania techniczne spowodowane zawodnością sprzętu, a także przypadkowymi działaniami personelu medycznego¹⁰¹, takimi jak niecelowe zapowietrzenie układu, mogą zdarzyć się w czasie prowadzenia terapii ECMO. Zadaniem zespołu ECMO jest ograniczenie możliwości wystąpienia tego typu zdarzeń oraz nabycie umiejętności opanowywania sytuacji związanych z awarią sprzętową. Przemieszczenie lub zatkanie się kaniuli skrzepliną, wykrzepianie oksygenatora są powikłaniami, które obserwowane są od początków stosowania ECMO. Ilość powikłań technicznych maleje dzięki ciągłemu udoskonalaniu stosowanego sprzętu¹⁰².

W badanej grupie chorych ilość powikłań technicznych podczas ECMO w poszczególnych latach różniła się istotnie. Odnotowano mniejszy odsetek tych komplikacji w ostatnich latach prowadzenia wspomagania w porównaniu lat początkowych. Mogło to wynikać z zastosowania nowocześniejszego sprzętu (pompa rolkowa vs odśrodkowa), a także z nabycia doświadczenia przez zespół osób zajmujących się terapią ECMO.

Liczba pacjentów wymagających podłączenia do wspomagania serca rosła w kolejnych latach. Wpływ na to miało wiele czynników, w tym zdobyte doświadczenie podczas pierwszych zabiegów, ułatwiające kwalifikację do następnych, a także zastosowanie nowocześniejszych urządzeń przeznaczonych wyłącznie do prowadzenia wspomagania ECMO¹⁰³.

6.8 Terapia Levosimendanem.

Wśród pacjentów, u których stosowano terapię z użyciem levosimendanu, obserwowano znacznie mniejszą liczbę chorych obciążonych powikłaniami krwotocznymi, neurologicznymi, nerkowymi oraz koagulopatiami. Ponadto, pacjenci ci mieli znacząco wyższą frakcję wyrzutową komory systemowej w momencie zakończenia obserwacji oraz stwierdzano wśród nich mniejszą śmiertelność.

W literaturze mniejsza liczba komplikacji w czasie trwania terapii wynika z szybszej możliwości dekaniulacji pacjenta i uniknięcia powikłań związanych z czasem trwania terapii. Dłuższe wspomaganie ECMO powoduje większą możliwość wystąpienia powikłań nerkowych, neurologicznych, koagulopatii czy krwawień. Dzięki szybszej poprawie funkcji mięśnia sercowego i zapewnienie optymalnej pracy i rzutu możliwa jest szybsza dekaniulacja pacjenta^{104–107}.

6.9. Zakończenie wspomagania ECMO i śmiertelność.

W badanej grupie pacjentów dekaniulacja z przeżyciem ponad 24h dotyczyła 63% chorych. Wynik ten jest bliski danym z rejestru ELSO mówiącym o 67% skuteczności w odłączeniu do ECMO^{108–110}. Wśród oznak, które umożliwiają prognozowanie powodzenia odłączenia od ECMO, na pierwsze miejsce wysuwa się pojawienie się krzywej pulsacji ciśnienia tętniczego na kardiomonitorze, związane z poprawą funkcji skurczowej serca w badaniu echokardiograficznym^{64,111,112}. Podczas wspomagania ECMO w badanej grupie pacjentów obserwowano taką poprawę.

Długość terapii ECMO wpływa istotnie na śmiertelność pacjentów^{29,113}. W kolejnych dobach trwania terapii wzrasta ryzyko obserwowania powikłań takich jak krwawienia, koagulopatie, z którymi wiążą się kolejne komplikacje, na przykład neurologiczne lub nerkowe. Suma wszystkich powikłań wpływa w istotny sposób na wyniki prowadzenia ECMO. Dłuższy czas wspomagania wiąże się z dłuższym pobytem na OP, dłuższym czasem mechanicznej wentylacji oraz ze zwiększoną śmiertelnością¹¹⁴.

Istotnym czynnikiem mogącym wpływać na możliwość skutecznego odłączenia od ECMO mogą mieć wady rezydualne po operacji kardiochirurgicznej¹¹⁵. Do 28% pacjentów poddawanych terapii ECMO może charakteryzować się jej obecnością. W grupie badanej 20% pacjentów wymagało reinterwencji chirurgicznej korekcji resztkowej wady lub rewizji z powodu krwawienia. Nie badano wpływu korekcji wad resztkowych na przeżywalność. Eliminacja wady rezydualnej w przeciągu pierwszych trzech dni trwania terapii ECMO po przez reinterwencję kardiochirurgiczną lub po przez interwencję przezskórną zwiększa szansę powodzenia odłączenia od wspomagania¹¹⁵. Wykluczając pacjentów z resztkowymi wadami pozostałymi po operacji kardiochirurgicznej możliwość skutecznej dekaniulacji sięga 70% pacjentów¹¹⁶.

Udana dekaniulacja nie przekłada się jednoznacznie na uratowanie pacjenta. Mnogość powikłań zaistniałych w związku z operacją kardiochirurgiczną i wspomaganie ECMO może spowodować nieodwracalne negatywne zmiany homeostatyczne prowadzące do zgonu. Przykładowo 37% pacjentów umiera z powodu utrzymujących się problemów niewydolności krążenia⁸³, a 15% w związku z powikłaniami neurologicznymi.

Do czynników wpływających na śmiertelność należą powikłania infekcyjne, mogące prowadzić do niewydolności wielonarządowej, a których w tak obciążonej grupie chorych trudno uniknąć¹¹⁷. Ponadto, niedożywienie oraz problemy metaboliczne mogą mieć istotny wpływ na przeżycie pacjenta po wspomaganie ECMO¹¹⁸. Przedstawiana praca nie badała wspomnianych aspektów.

Powyższe fakty odzwierciedlają się w 63% śmiertelność raportowanej pod koniec obserwacji. Jest to wynik odbiegający od danych literaturowych^{108–110}. Według danych rejestru ELSO przeżywalność po pediatrycznym wspomaganie VA-ECMO powinna wynosić 64%¹¹⁹. Z kolei dane europejskie wskazują na 43% pacjentów wypisanych ze szpitala po terapii za pomocą ECMO w grupie pacjentów pediatrycznych i noworodkowych z powodu niewydolności krążenia^{82,83}. Czynnikiem mogącym zwiększać śmiertelność w grupie badanych dzieci był stosunkowo duży udział pacjentów poddanych reoperacji, u których częściej dochodziło do powikłań krwotocznych, nerkowych oraz koagulopatii. Istotnym czynnikiem była również zmiana aparatury używanej do wspomagania jak i krzywa uczenia się zespołu ECMO.

Obserwowano istotne różnice w śmiertelności pomiędzy grupami wad serca. Śmiertelność w zespole BWG była najniższa w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi grupami. Wyniki te częściowo korespondują z doniesieniami literaturowymi. Podłączenie do wspomagania ECMO w zespole BWG wiąże się z licznymi komplikacjami i zwiększonym ryzykiem reoperacji, ale nie wpływa na wyniki przeżywalności¹²⁰. Doniesienia wskazują na przeżywalności sięgające do 100%, lecz podłączenie samo do ECMO wiąże się z koniecznością licznych reoperacji zastawki mitralnej, podłączeniem LVAD lub przeszczepem serca¹²¹.

7. Ograniczenia pracy

Retrospektywny charakter pracy, brak grupy kontrolnej oraz brak odległych obserwacji badanej grupy pacjentów nakładają znaczne ograniczenie na pełną ocenę efektów leczenia zespołu małego rzutu serca za pomocą terapii ECMO. Ponadto, w pracy nie analizowano raportów echokardiograficznych pod kątem obecności wad rezydualnych, co mogłoby ułatwić analizę przyczyn niepowodzeń ECMO.

Przeprowadzenie wieloczynnikowej analizy zachowania kluczowych zmiennych (np. śmiertelności lub przeżycia po dekaniulacji) było niemożliwe z uwagi na zbyt małą liczbę pacjentów, dużą różnorodność wad serca oraz znaczną liczbę pozostałych predyktorów wymagających uwzględnienia.

Wydaje się jednak, że badanie ukazuje rzeczywistą złożoność omawianej terapii i wymagania stawiane zespołom zajmującym się wspomaganiem ECMO.

8. Wnioski

Terapia ECMO po operacjach kardiochirurgicznych u pacjentów pediatrycznych pomimo dużej ilości ciężkich powikłań oraz istotnej śmiertelności jest metodą wspomagania, która daje szanse pacjentom na przeżycie. Zaburzenia krzepnięcia i krwawienia stanowią najpoważniejsze powikłania wpływające na przeżycie pacjenta. Śmiertelność jest zależna od typu wrodzonej wady serca. Zastosowanie levosimendanu zwiększa przeżycie po zabiegu. Zmniejszenie się ilości powikłań technicznych połączone ze wzrostem ilości wykonywanych zabiegów świadczy o stopniowym nabywaniu doświadczenia przez zespół osób zajmujących się ECMO.

9. Streszczenie polskie

Cel: Celem pracy jest przedstawienie i ocena wyników leczenia zespołu małego rzutu serca za pomocą mechanicznego wspomagania krążenia w postaci ECMO żylnotętniczego.

Material i metody: Niniejsza praca jest retrospektywnym badaniem obejmującym serię 103 pacjentów. Obserwacja obejmuje okres od rozpoczęcia operacji kardiochirurgicznej do wypisu pacjenta z oddziału intensywnej terapii lub zgonu. Badanie koncentruje się na procesie podłączenia i prowadzenia wspomagania ECMO. Praca opiera się na analizie lokalnej dokumentacji medycznej. Analizowano zmienne demograficzne, związane z prowadzeniem ECMO oraz obecność powikłań, wpływ leczenia levosimendanem, a także przeżycie powyżej 24h po zakończeniu wspomagania i śmiertelność,

Wyniki: Nie wykazano istotnych różnic w zmiennych demograficznych w zależności od płci pacjentów. Znaczącą różnicę masy oraz powierzchni ciała u dzieci leczonych za pomocą ECMO obserwowano u pacjentów podłączonych do wspomagania już na sali operacyjnej. Pacjenci poddani reoperacji byli starsi oraz charakteryzowali się większą masą ciała w chwili wspomagania ECMO, towarzyszyły im częściej zaburzenia koagulologiczne, konieczność zatrzymania podaży heparyny oraz powikłania neurologiczne. Czasowe wstrzymanie heparyny było konieczne częściej u pacjentów, u których obserwowano krwawienia oraz zaburzenia koagulologiczne. Powikłania nerkowe towarzyszyły częściej pacjentom, u których rozpoczęcie ECMO miało miejsce na oddziale pooperacyjnym.

Analiza parametrów biochemicznych oraz funkcji skurczowej komory systemowej odzwierciedliła przemiany zachodzące w układzie sercowo-naczyniowym pacjenta poddanego wspomaganie ECMO, ukazując pożądaną trend zmian potencjalnie umożliwiającą regenerację mięśnia sercowego.

Poszczególne grupy wad serca charakteryzowały się różnicami w zakresie trybu podłączenia do wspomagania ECMO, częstości występowania powikłań nerkowych, neurologicznych oraz śmiertelności. Terapia levosimendanem wpływała pozytywnie na kurczliwość mięśnia sercowego w momencie zakończenia obserwacji, umożliwiła także przeżycie większej liczbie pacjentów. Przeżycie powyżej 24h po zakończeniu

wspomagania ECMO obserwowano u 63% chorych. Jednakże z powodu ciężkiego stanu oraz znaczących powikłań część pacjentów zmarła. Końcowa śmiertelność w grupie badanej wyniosła 63%.

Wnioski: Terapia ECMO po operacjach kardiochirurgicznych u pacjentów pediatrycznych pomimo dużej ilości ciężkich powikłań oraz istotnej śmiertelności jest metodą wspomagania, która daje szanse pacjentom na przeżycie. Zaburzenia krzepnięcia i krwawienia stanowią najpoważniejsze powikłania wpływające na przeżycie pacjenta. Śmiertelność jest zależna od typu wrodzonej wady serca. Zastosowanie levosimendanu zwiększa przeżycie po zabiegu. Zmniejszenie się ilości powikłań technicznych połączone ze wzrostem ilości wykonywanych zabiegów świadczy o stopniowym nabywaniu doświadczenia przez zespół osób zajmujących się ECMO.

10. Streszczenie angielskie

Aim: The aim of the study was to report and assess the results of veno-arterial ECMO circulatory support in children with congenital heart defects undergoing cardiac surgery.

Methods: The study is a retrospective case series report concerning 103 patients. The follow-up encompasses time between the beginning of cardiac procedure and patient's discharge from the intensive care unit or death. The study scrutinizes veno-arterial ECMO therapy including the process of its initiation, maintenance and conclusion. The work is based on the analysis of local medical data. The following variables were analyzed: demography, ECMO related parameters, occurrence of complications, influence of levosimendan therapy as well as survival longer than 24h after the decannulation and total mortality.

Results: There were no significant differences in demographic variables depending on patient's sex. Children requiring ECMO support in the operating room had smaller body weight and body surface area. Patients undergoing redo surgery were characterized by greater body weight, had higher occurrence of coagulopathies, more frequent necessity of temporary heparin anticoagulation withdrawal as well as neurological complications. Heparin anticoagulation withdrawal were more frequent in children with hemorrhagic complications and coagulopathies. Renal complications were more common within group of patients supported with ECMO in intensive care unit.

The analysis of biochemical variables and echocardiographic systolic function of the systemic ventricle reflected the changes occurring in circulatory system of patient submitted to ECMO support, showing solicited trend towards potential myocardial regeneration.

The mode of ECMO support initiation was modified by patient congenital heart defect group. The heart defect also influenced the frequency of renal and neurological complications as well as mortality. Levosimendan therapy had a positive influence on myocardial contractility at the end of the observation. The treatment diminished the mortality, too. The survival longer than 24h after weaning off ECMO was seen in 63% of patients. However, due to severe status and the presence of important complications some of children died. The mortality at the conclusion of the study equaled 63%.

Conclusions: Veno - arterial ECMO following cardiac surgery in pediatric patients increases the chance of survival despite the high rate of severe complications and significant mortality. Coagulopathy and bleeding during ECMO are the most serious complications affecting the patient's survival. The mortality is influenced by the type of congenital heart defect. Levosimendan therapy enhances the survival. The increase the number of ECMO procedures and the decrease of complication rate over time may reflect the process of experience gaining within ECMO team.

11. Piśmiennictwo

1. Zalaquett R. Fifty years of the heart-lung machine. Report on the pioneers and heroes and about the circumstances that led to the great invention, which allowed the treatment, and in many cases, the cure of heart illnesses. *Revista Medica De Chile*. 2003;131(11):1337–44.
2. Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, Keeley AF, Replogle RL, Haller A. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1968;14:328–34.
3. Kammermeyer K. Silicone Rubber as a Selective Barrier. *Industrial & Engineering Chemistry*. 1957;49(10):1685–6.
4. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk HV, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1977;73(3):375–86.
5. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ i in. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *New England Journal of Medicine*. 1972;286(12):629–34.
6. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1976;22:80–93.
7. Bartlett RH. Esperanza. Presidential address. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1985;31:723–6.
8. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 1985;76(4):479–87.
9. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP i in. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Conventional Medical Therapy in Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics*, 1989;84(6):957–63.

10. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *The Lancet*. 1996;348(9020):75–82.
11. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R i in. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9698):1351–63.
12. Coronavirus: COVID-19 Is Now Officially A Pandemic, WHO Says : Goats and Soda :NPR.<https://web.archive.org/web/20201009083217/https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2020/03/11/814474930/coronavirus-covid-19-is-now-officially-a-pandemic-who-says>.
13. Le Gall A, Follin A, Cholley B, Mantz J, Aissaoui N, Pirracchio R. Veno-arterial-ECMO in the intensive care unit: From technical aspects to clinical practice. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*. 2018;37(3):259–68.
14. Lafç G, Budak AB, Yener AÜ, Cicek OF. Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart, Lung & Circulation*. 2014;23(1):10–23.
15. Fletcher K, Chapman R, Keene S. An overview of medical ECMO for neonates. *Seminars in Perinatology*. 2018;42(2):68–79.
16. McMullan DM, Thiagarajan RR, Smith KM, Rycus PT, Brogan TV. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes in Term and Premature Neonates. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(1):e9.
17. Bhat P, Hirsch JC, Gelehrter S i in. Outcomes of infants weighing three kilograms or less requiring extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;95(2):656–61.
18. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD, Poss WB, Rollins MD. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Critical Care Medicine*. 2011;39(2):364–70.
19. Djordjevic I, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A i in. Central vs peripheral venoarterial ECMO in postcardiotomy cardiogenic shock. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(5):1037–42.
20. Jayaraman AL, Cormican D, Shah P, Ramakrishna H. Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Techniques, limitations, and special considerations. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2017;20(Supplement):S11–8.

21. Gleeson EI, Cunningham ME, Burgman C i in. A multidisciplinary approach to VA ECMO cannulation in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020;55(7):1405–8.
22. Nakajima Y, Momma K, Seguchi M, Nakazawa M, Imai Y. Pulmonary hypertension in patients with complete transposition of the great arteries: midterm results after surgery. *Pediatric Cardiology*. 1996;17(2):104–7.
23. Jaillard S, Belli E, Rakza T i in. Preoperative ECMO in transposition of the great arteries with persistent pulmonary hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(6):2155–8.
24. Fiser WP, Yetman AT, Gunselman RJ i in. Pediatric arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a bridge to cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(7):770–7.
25. Levi D, Marelli D, Plunkett M i in. Use of assist devices and ECMO to bridge pediatric patients with cardiomyopathy to transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(7):760–70.
26. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS i in. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017;52(1):14–25.
27. del Nido PJ, Armitage JM, Fricker FJ i in. Extracorporeal membrane oxygenation support as a bridge to pediatric heart transplantation. *Circulation*. 1994;90(5 Pt 2):II66-9.
28. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical circulatory support devices in advanced heart failure: 2020 and beyond. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(5):630–9.
29. Khorsandi M, Davidson M, Bouamra O i in. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac surgery: A retrospective review of trends and outcomes in Scotland. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2018;11(1):3–11.
30. Allan CK, Thiagarajan RR, del Nido PJ, Roth SJ, Almodovar MC, Laussen PC. Indication for initiation of mechanical circulatory support impacts survival of infants with shunted single-ventricle circulation supported with extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;133(3):660–7.

31. M. D. Thomas V. Brogan MDLL. Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book Paperback. Ann Arbor, Michigan: *ELSO*; 2017.
32. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP i in. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 1975;28(4):461–4.
33. Kołcz J, Januszevska K, Mroczek T, Malec E. Anatomical correction of complex forms of transposition of the great arteries in neonates. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2004;38(3):164–71.
34. Wojtalik M, Moll J, Religa Z i in. Anatomical correction of transposition of the great arteries in 7 newborn infants. *Kardiologia Polska*. 1992;37(8):88–91.
35. Sologashvili T, Myers PO, Beghetti M, Prêtre R. Rotation of the outflow tracts. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018;27(3):463–4.
36. Myers P, Sologashvili T, Beghetti M, Prêtre R. Rotation of the outflow tracts for complex transposition of the great arteries. *MMCTS*. 2018;2018.
37. Soeter JR, Mamiya RT, Sprague AY, McNamara JJ. Prolonged extracorporeal oxygenation for cardiorespiratory failure after tetralogy correction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1973;66(2):214–8.
38. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, Whitehill JL. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1970;10(4):354–63.
39. Tsai M-T, Hsu C-H, Luo C-Y, Hu Y-N, Roan J-N. Bridge-to-recovery strategy using extracorporeal membrane oxygenation for critical pulmonary hypertension complicated with cardiogenic shock. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015;21(1):55–61.
40. Blume ED, Naftel DC, Bastardi HJ, Duncan BW, Kirklin JK, Webber SA. Outcomes of Children Bridged to Heart Transplantation With Ventricular Assist Devices. *Circulation*. 2006;113(19):2313–9.
41. Wernly B, Büter S, Masyuk M i in. Sex-Specific Outcomes of Patients Treated With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2020;32(11):422–6.
42. Darling EM, Kaemmer D, Lawson DS, Jaggars JJ, Ungerleider RM. Use of ECMO without the oxygenator to provide ventricular support after Norwood Stage I procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001;71(2):735–6.

43. Stephens EH, Shakoor A, Jacobs SE i in. Characterization of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Single Ventricle Patients. *World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery*. 2020;11(2):183–91.
44. Debrunner MG, Porayette P, Breinholt JP, Turrentine MW, Cordes TM. Midterm survival of infants requiring postoperative extracorporeal membrane oxygenation after Norwood palliation. *Pediatric Cardiology*. 2013;34(3):570–5.
45. Roeleveld PP, Mendonca M. Neonatal Cardiac ECMO in 2019 and Beyond. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7:327.
46. Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M i in. Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2010;10(5):753–8.
47. Patangi SO, Shetty RS, Shanmugasundaram B, Kasturi S, Raheja S. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: Special reference for use in 'post-cardiotomy cardiogenic shock' - A review with an Indian perspective. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;1–14.
48. Öztürk E, Yıldız O, Çine N i in. The use of neonatal extracorporeal life support in pediatric cardiac intensive care unit. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(12):1397–401.
49. Alsoufi B, Shen I, Karamlou T i in. Extracorporeal life support in neonates, infants, and children after repair of congenital heart disease: modern era results in a single institution. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;80(1):15–21; discussion 21.
50. Malik V, Pandey A, Chauhan S, Airan B. Use of extracorporeal membrane oxygenator support to salvage an infant with anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2011;14(1):51–4.
51. Ma K, Wang L, Hua Z i in. Outcomes of coronary transfer for anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(4):659–64.
52. Alexi-Meskishvili V, Nasser BA, Nordmeyer S i in. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants and children. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;142(4):868–74.
53. Imamura M, Dossey AM, Jaquiss RDB. Reoperation and mechanical circulatory support after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the

- pulmonary artery: a twenty-year experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(1):167–72; discussion 172-173.
54. Haung YZ, Tso AS, Lee SR, Sun MS, Lin SM, Tsai SK. Right ventricular dysfunction after tetralogy repair in a pediatric patient with successful ECMO support--a case report. *Acta Anaesthesiologica Sinica*. 1998;36(1):43–7.
 55. Li C-L, Wang H, Jia M, Ma N, Meng X, Hou X-T. The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: A retrospective observational study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;149(5):1445–50.
 56. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Gensini GF. Clinical significance of lactate in acute cardiac patients. *World Journal of Cardiology*. 2015;7(8):483–9.
 57. Lee E-P, Chu S-C, Huang W-Y i in. Factors Associated With In-hospital Mortality of Children With Acute Fulminant Myocarditis on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:488.
 58. Mungan İ, Kazancı D, Bektaş Ş, Ademoglu D, Turan S. Does lactate clearance prognosticates outcomes in ECMO therapy: a retrospective observational study. *BMC anesthesiology*. 2018;18(1):152.
 59. Merkle-Storms J, Djordjevic I, Weber C i in. Impact of Lactate Clearance on Early Outcomes in Pediatric ECMO Patients. *Medicina*. 2021;57(3):284.
 60. Lin T-T, Lin M-H, Wu C-K i in. Early lactate changes improve the outcome prediction for extracorporeal membrane oxygenation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2020;58(5):915–22.
 61. Laimoud M, Alanazi M. The clinical significance of blood lactate levels in evaluation of adult patients with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *The Egyptian heart journal*. 2020;72(1):74.
 62. Yang L, Fan Y, Lin R, He W. Blood Lactate as a Reliable Marker for Mortality of Pediatric Refractory Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatric Cardiology*. 2019;40(3):602–9.
 63. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW i in. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(6):503–16.
 64. Aissaoui N, Luyt C-E, Leprince P i in. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(11):1738–45.

65. Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K i in. Update on Weaning from Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):E992.
66. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA i in. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92(8):2226–35.
67. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018;44(1):20–9.
68. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118(4):731–43.
69. Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thrombosis Research*. 2019;173:172–7.
70. Tauber H, Streif W, Fritz J i in. Predicting Transfusion Requirements During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016;30(3):692–701.
71. Datt B, Nguyen MB, Plancher G i in. The Impact of Roller Pump vs. Centrifugal Pump on Homologous Blood Transfusion in Pediatric Cardiac Surgery. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2017;49(1):36–43.
72. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2017;39:87–96.
73. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK i in. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015;29(2):90–101.
74. Gouveia D, Máximo J, Costa N i in. ECMO POST-CARDIOTOMY, A SINGLE CENTRE EXPERIENCE. *Revista Portuguesa De Cirurgia Cardio-Toracica E Vascular*. 2021;28(1):19–23.
75. Dennhardt N, Sümpelmann R, Horke A i in. Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen,

- prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. *BMC anesthesiology*. 2020;20(1):302.
76. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P i in. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(6):762–71.
 77. Fang ZA, Navaei AH, Hensch L, Hui S-KR, Teruya J. Hemostatic Management of Extracorporeal Circuits Including Cardiopulmonary Bypass and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020;46(1):62–72.
 78. Cengiz P, Seidel K, Rycus PT, Brogan TV, Roberts JS. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: incidence and risk factors. *Critical Care Medicine*. 2005;33(12):2817–24.
 79. Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*. 2011;7(4):338–44.
 80. Barrett CS, Bratton SL, Salvin JW, Laussen PC, Rycus PT, Thiagarajan RR. Neurological injury after extracorporeal membrane oxygenation use to aid pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2009;10(4):445–51.
 81. Polito A, Barrett CS, Rycus PT, Favia I, Cogo PE, Thiagarajan RR. Neurologic injury in neonates with congenital heart disease during extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of extracorporeal life support organization registry data. *American Society for Artificial Internal Organ*. 2015;61(1):43–8.
 82. Sutter R, Tisljar K, Marsch S. Acute Neurologic Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Critical Care Medicine*. 2018;46, 1506–1513.
 83. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;69(1):186–92.
 84. Wagner K, Risnes I, Berntsen T i in. Clinical and psychosocial follow-up study of children treated with extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(4):1349–55.

85. Lin JJ, Banwell BL, Berg BL i in. Electrographic Seizures in Children and Neonates Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18, 249–257.
86. Werho DK, Pasquali SK, Yu S i in. Epidemiology of Stroke in Pediatric Cardiac Surgical Patients Supported With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(5):1751–7.
87. Graves DF, Chernin JM, Kurusz M, Zwischenberger JB. Anticoagulation practices during neonatal extracorporeal membrane oxygenation: survey results. *Perfusion*. 1996;11(6):461–6.
88. Tian F, Jenks C, Potter D, Miles D, Raman L. Regional Cerebral Abnormalities Measured by Frequency-Domain Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Patients During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organ Research and Development*. 2017;63:52–59.
89. Ostermann M, Connor M, Kashani K. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: why, when and how? *Current Opinion in Critical Care*. 2018;24(6):493–503.
90. Chen H, Yu R-G, Yin N-N, Zhou J-X. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2014;18(6):675.
91. Mou Z, He J, Guan T, Chen L. Acute Kidney Injury During Extracorporeal Membrane Oxygenation: VA ECMO Versus VV ECMO. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2021;
92. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G i in. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2013;28(1):86–90.
93. Hansrivijit P, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C i in. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicines*. 2019;6(4):E109.
94. Byrnes J, McKamie W, Swearingen C i in. Hemolysis during cardiac extracorporeal membrane oxygenation: a case-control comparison of roller pumps and centrifugal pumps in a pediatric population. *American Society for Artificial Internal Organs*. 2011;57(5):456–61.

95. Delaplain PT, Zhang L, Nguyen DV i in. Effect of pump type on outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia requiring ECMO. *Perfusion*. 2018;33(1_suppl):71–9.
96. Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF i in. Pediatric ECMO outcomes: comparison of centrifugal versus roller blood pumps using propensity score matching. *American Society for Artificial Internal Organs*. 2013;59(2):145–51.
97. O'Brien C, Monteagudo J, Schad C, Cheung E, Middlesworth W. Centrifugal pumps and hemolysis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients: An analysis of Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry data. *Journal of Pediatric Surgery*. 2017;52(6):975–8.
98. Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF i in. Outcomes of neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation support using centrifugal versus roller blood pumps. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(5):1635–41.
99. Lv L, Long C, Liu J i in. Predictors of Acute Renal Failure During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pediatric Patients After Cardiac Surgery. *Artificial Organs*. 2016;40(5):E79-83.
100. Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML i in. Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(8):1328–36.
101. Rathore K, Smith G, Newman M. Iatrogenic Extracorporeal Membrane Oxygenator Rupture: Successful Management of a Unique Crisis. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. 2020;52(3):242–4.
102. Passaroni AC, Silva MA de M, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2015;30(2):235–45.
103. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM i in. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(8):894–901.
104. Pan KC, Shankar S, Millar J i in. Role of levosimendan in weaning children requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;59(1):262–8.

105. Affronti A, di Bella I, Carino D, Ragni T. Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients. *American Society for Artificial Internal Organs*. 2013;59(6):554–7.
106. Ellouze O, Soudry Faure A i in. Levosimendan in venoarterial ECMO weaning. Rational and design of a randomized double blind multicentre trial. *ESC heart failure*. 2021;8(4):3339–47.
107. Patel SJ, Augoustides JG. Levosimendan and Venoarterial ECMO—A Promising Application. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(8):2496–8.
108. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT i in. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *American Society for Artificial Internal Organs*. 2017;63(1):60–7.
109. Jin Y, Feng Z, Zhao J i in. Outcomes and factors associated with early mortality in pediatric postcardiotomy veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs*. 2021;45(1):6–14.
110. Mehta NM, Turner D, Walsh B i in. Factors associated with survival in pediatric extracorporeal membrane oxygenation--a single-center experience. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010;45(10):1995–2003.
111. Naruke T, Inomata T, Imai H i in. End-tidal carbon dioxide concentration can estimate the appropriate timing for weaning off from extracorporeal membrane oxygenation for refractory circulatory failure. *International Heart Journal*. 2010;51(2):116–20.
112. Park B-W, Seo D-C, Moon I-K i in. Pulse pressure as a prognostic marker in patients receiving extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2013;84(10):1404–8.
113. Gupta P, Robertson MJ, Beam B i in. Relationship of ECMO duration with outcomes after pediatric cardiac surgery: a multi-institutional analysis. *Minerva Anestesiologica*. 2015;81(6):619–27.
114. Sperotto F, Cogo P, Amigoni A, Pettenazzo A, Thiagarajan RR, Polito A. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Failure to Wean From Cardiopulmonary Bypass After Pediatric Cardiac Surgery: Analysis of Extracorporeal Life Support Organization Registry Data. *Critical Care Explorations*. 2020;2(9):e0183.
115. Agarwal HS, Hardison DC, Saville BR i in. Residual lesions in postoperative pediatric cardiac surgery patients receiving extracorporeal membrane oxygenation

- support. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;147(1):434–41.
116. Black MD, Coles JG, Williams WG i in. Determinants of success in pediatric cardiac patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995;60(1):133–8.
 117. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(3):277–81.
 118. Anton-Martin P, Papacostas M, Lee E, Nakonezny PA, Green ML. Underweight Status Is an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2018;42(1):104–11.
 119. Olson TL, O’Neil ER, Ramanathan K, Lorusso R, MacLaren G, Anders MM. Extracorporeal membrane oxygenation in peripartum cardiomyopathy: A review of the ELSO Registry. *International Journal of Cardiology*. 2020; 311:71–6.
 120. Zhang C, Zhang H, Yan J i in. Mid-Term Outcome for Anomalous Origin of the Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery. *Heart, Lung & Circulation*. 2020;29(5):766–71.
 121. Makhija Z, Awasthy N, Mohera A, Sharma R, Kaushal S. Spontaneous Resolution of Residual Mitral Regurgitation in Patient With ALCAPA on ECMO. *World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery*. 2012;3(4):531–3.



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 30/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. l w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 04 stycznia 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Wojciech Mrówczyński

Miejsce prowadzenia badań:
Klinika Kardiochirurgii Dziecięcej Katedry Kardio-Torakochirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Tomasz Krzysztof Nałęcz

Członkowie zespołu
badawczego: prof. dr hab. Michał Wojtalik
mgr Piotr Ładziński
mgr Marta Kilanowska
lek. med Michał Sobieraj

Temat badań:

„Ocena skuteczności leczenia zespołu małego rzutu po operacjach wrodzonych wad serca za pomocą transmembranowej oksygenacji pozaustrojowej (ECMO)”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

UNIwersytet Medyczny
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
WYDZIAŁ LEKARSKI II
DEKANAT
60-812 Poznań, ul. Bukowska 70, II ptr., D-2
tel. 061 8547 131; 132, fax 061 8547 133
http://www.ump.edu.pl

Zastępca
Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

za zgodność z oryginałem

Poznań, dnia 25.02.2018 r.

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr z dnia 04.01.2018r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	-----
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	-----
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	-----
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czaratoria 1/2, 61-102 Poznań.	-----
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	-----
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjść Pediatрії Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	-----
7.	mgr Krystyna Malingier	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	-----
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	-----
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Zakład Zdrowia Publicznego UMP, ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań.	-----
10.	prof. dr hab. Wojciech Szurawski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	-----
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	-----
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	-----
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	-----
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	-----
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	-----