

Krażenie pozaustrojowe – niedoceniany sprzymierzeniec kardiochirurga

Extracorporeal circulation – unappreciated ally of cardiac surgeons

Jan W. Borowiec

Cardiothoracic Surgery Department, Uppsala University Hospital, Sweden

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (1): 3–5



W tym nieco kontrowersyjnym artykule chciałbym podzielić się z czytelnikami moją refleksją nad zjawiskiem, które od jakiegoś czasu obserwuję w kardiochirurgicznych badaniach naukowych. Będzie to zatem rzecz raczej subiektywna. Chodzi mi o poczucie braku naukowego zainteresowania problematyką związaną z krążeniem pozaustrojowym (ECC). Ilość interesujących i ważkich publikacji w tej dziedzinie jest niewielka, a nowości techniczne prezentowane przez wielkich producentów sprzętu do ECC nie zawierają właściwie żadnych prawdziwie rewolucyjnych rozwiązań czy innowacji. Istnieją jednakże wyjątki potwierdzające regułę, jak choćby próby wprowadzenia w życie interesującej koncepcji minimalizacji aparatury do krążenia pozaustrojowego, tzw. mini-CPB. Jej pierwsza generacja obciążona była niewątpliwym ryzykiem gazowych zatorów, ale są już kliniczne doniesienia o zadowalającym funkcjonowaniu udoskonalonej drugiej wersji, zwanej systemem RHS (ang. *resting heart system*) [1]. Innym przykładem niech będą wysiłki zmierzające do eliminacji materiału mikrozatorowego powstającego we krwi podawanej pacjentowi z powrotem w czasie operacji. Badacze z Uniwersytetu w Umeå w Szwecji sporządzili bardzo prosty system redukujący tłuszczowy materiał zatorowy we krwi odsysanej z worka osierdziowego [2].

Kiedy w 1953 r. Gibbon Jr, a rok później Crafoord wykonali pierwsze operacje serca przy zastosowaniu metody krążenia pozaustrojowego określonej jako sercowo-płucny by-pass (CPB), rozpoczęła się nowa era kardiochirurgii [3, 4]. Dewart i Lillehei skonstruowali tlenator pęcherzykowy, który pod koniec lat 60. zaczął ustępować miejsca tlenatorom membranowym [5]. Technologia ECC uległa stopniowemu polepszeniu i uproszczeniu dzięki rozwojowi wiedzy o fizjologii krążenia i patofizjologii CPB. Badania interakcji między krwią a obcymi materiałami, jakie stosuje się do produkcji komponentów CPB, doprowadziły do produkcji bardziej biokompatybilnych biomateriałów, m.in. poprzez pokrywanie ich powierzchni heparyną, co umożli-

wiło przeprowadzenie operacji serca ze zmniejszoną ilością systemowo podawanej heparyny [6].

Mimo znacznego postępu w tych dziedzinach operacje serca w CPB nadal obciążone są pewnym odsetkiem powikłań. Wiele z nich przypisuje się aktywacji układów kaskadowych (krzepnięcia, fibrynolizy, systemu kallikreinowo-kininowego i dopełniacza etc.) i komórkowych składników krwi w trakcie CPB. Fenomen ten określa się mianem zespołu ogólnej reakcji zapalnej organizmu (SIRS). SIRS widzie nierzadko do mniej czy bardziej zaawansowanej dysfunkcji niektórych narządów, co może nawet doprowadzić do zagrażającej życiu wielonarządowej niewydolności. Na początku lat 80. badania, które wykonał Chenoweth, zasugerowały, że aktywacja systemu dopełniacza i sekwestracja leukocytów w płucach odgrywają kluczową rolę w patogenezie SIRS [7]. Dowód prawdziwości tej tezy przedstawił Gillinov w 1993 r. [8]. Jako że kontakt krwi z powierzchnią obcego materiału w zestawie do CPB wydaje się być głównym czynnikiem odpowiedzialnym za SIRS, badania nad biokompatybilnością koncentrują się na biochemicznych parametrach odzwierciedlających zmiany w układach biologicznych wywołanych niebiokompatybilnymi reakcjami. Najbardziej obiecujący pomysł zwiększenia biokompatybilności zestawów do ECC to pokrywanie ich powierzchni heparyną. Od czasu wprowadzenia ich do klinicznego stosowania minęło ponad 10 lat i większość publikacji wskazuje na to, że zestawy te powodują redukcję aktywacji systemu dopełniacza i granulocytów, choć nie brak doniesień niepotwierdzających rezultatów takich jak np. zmniejszenie aktywacji dopełniacza [9, 10].

Istotnym ograniczeniem dla wielu publikacji na omawiany temat jest brak odpowiedniej liczby pacjentów w homogennych i porównywalnych grupach, co w zasadzie uniemożliwia przeprowadzenie adekwatnej analizy statystycznej wyników. Innym problemem jest brak znaczących studiów nad wpływem indywidualnych predyspozycji do SIRS.

Adres do korespondencji: Associate Professor Cardiothoracic Surgery Department Jan W. Borowiec, Uppsala University Hospital, 751 85 Uppsala, Sweden, e-mail: jan.borowiec@surgsci.uu.se

Ponadto ważnym aspektem niekompatybilności zestawów do ECC są uszkodzenia mechaniczne wywołane przez części zestawu, a zwłaszcza pompy. Najszerzej badane efekty tych uszkodzeń to hemoliza i aktywacja trombocytów. Wprowadzenie w 1975 r. do użytku pomp centryfugalnych zamiast rolkowych zmniejszyło te niekorzystne efekty, ale ich nie zlikwidowało [11, 12].

Kolejnym czynnikiem traumatyzującym jest stosowanie systemu do odsysania krwi zbierającej się w worku osierdziowym (system ssania osierdziowego – SSO). Użycie ssaków jest nieodzowne, gdyż krwawienie śródoperacyjne jest nieuniknioną konsekwencją systemowej heparynizacji i działań chirurga w polu operacyjnym. Odessana krew dostarczana jest do zbiornika kardiotorcyjnego, gdzie miesza się z krwią odsysaną z lewej części serca, jeśli konieczne jest jej odbarczenie (ang. *LV venting system*). Ta mieszanka jest odpieniana i filtrowana, zanim zostanie zmieszana z krwią pobieraną z układu żylnego pacjenta, a po natlenieniu jest dostarczana do aorty. Wielokrotny pasaż krwi przez gąbczaste struktury odpieniacza i siatki filtrów nie jest obojętny z punktu widzenia fizjologii krwi i krążenia. Próby zastąpienia SSO przez system *cell saver* nie przyniosły – mimo obiecujących wyników badań pilotażowych – na tyle dużej jego popularności, aby stać się rutynowym składnikiem każdej operacji kardiochirurgicznej [13].

Przez lata nagromadziło się wiele naukowych – lepszych i gorszych – doniesień potwierdzających niekorzystne efekty uboczne stosowania CPB. Relatywnie dużo mniej publikacji dotyczyło nowatorskich eksperymentów zmierzających do wyeliminowania tych efektów czy też opisujących konsekwentne próby dokładnego zrozumienia patomechanizmów zjawisk obserwowanych w trakcie ECC. Niemniej jednak na horyzoncie pojawiła się interesująca alternatywa wobec CPB, a mianowicie brak CPB [14]. Tak więc zamiast operacji *on-pump* zaproponowano *off-pump*, czyli operacje bez użycia CPB. Taka alternatywa z samej definicji eliminować powinna wszelkie powikłania związane z CPB. Ze względu na długotrwały i nietałowy okres nauki (ang. *learning curve*) tej nowej techniki oraz na wymagania rzetelnego przeprowadzania studiów klinicznych, m.in. wymagania odpowiednio długiego okresu obserwacji pacjentów, dopiero w ostatnich latach zaczęto publikować klinicznie istotne artykuły dotyczące rezultatów operacji *off-pump*. Najrzetelniejsze informacje o prawdziwej efektywności nowej metody leczenia można znaleźć w dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych ściśle z projektem randomizowanych prospektywnych badaniach. Są już i takie, choć jednocześnie pojawił się problem publikowania tych samych wyników badań w kilku różnych czasopismach i stwarzanie przez to wrażenia istnienia większej liczby randomizowanych studiów niż ma to miejsce w rzeczywistości.

Zatem przy rozważaniu kwestii: technika *on-pump* czy *off-pump* jako standard, należy oprzeć się na metaanalizach. Autorzy metaanaliz niekiedy również nie potrafią ustrzec się błędów. I tak w metaanalizie Restona i wsp. 3 z 10 randomizowanych badań, a w metaanalizie grupy

Parolariego 3 z 9 randomizowanych studiów było duplikatami [15, 16]. Natomiast rezultaty metaanalizy, jaką skrupulatnie przeprowadził Cheng wraz z *The Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group* nie wykazały zmniejszenia wskaźników śmiertelności, udaru mózgowego, zawału serca czy też niewydolności nerek po operacjach *off-pump* w porównaniu z *on-pump* [17]. Zatem, obietnice związane z wprowadzeniem *off-pump* nadal nie zostały spełnione. Nie oznacza to jednak, że operacje *off-pump* nie są wskazane w wyselekcjonowanych grupach pacjentów. Jedną z przyczyn braku różnic w tych ważnych wskaźnikach pooperacyjnych może być fakt wzmożonej aktywności protrombotycznej występującej zarówno po zabiegach *on-pump*, jak i *off-pump* [18]. Mimo wielu potencjalnych korzyści, jakie oferuje technologia *off-pump*, wydaje mi się, że przyjdzie nam jeszcze przez długie lata operować przy stosowaniu CPB [19]. Jak na razie nie ma też sprawdzonej alternatywy dla ECC u pacjentów wymagających dializ czy pozaustrojowego natleniania (ECMO).

Konieczne są dalsze badania zarówno eksperymentalne, jak i kliniczne, przeprowadzone zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami rzetelności badań naukowych nad krążeniem pozaustrojowym. W dziedzinie tej nadal jest wiele do odkrycia i zrozumienia. Biorąc pod uwagę ważną rolę, jaką odgrywa SIRS w niekorzystnych skutkach ECC, szczególnie istotne byłoby stworzenie systemu monitorowania *on-line* zmian w aktywności systemów kaskadowych w trakcie ECC, podobnego do opracowanego już systemu monitorowania efektywności hemodializy przy pomocy absorpcji ultrafioletowej [20, 21].

Tym subiektywnym spojrzeniem na obecną sytuację w dziedzinie krążenia pozaustrojowego chciałbym pobudzić do dyskusji na łamach naszego czasopisma na temat warunków i ograniczeń współczesnych badań naukowych.

Piśmiennictwo

- Fayad G, Modine T, Naja G, Larrue B, Azaoui R, Crepin F, Decoene C, Benhamed L, Koussa M, Gourlay T, Warembourg H. Second generation of minimal invasive extracorporeal circuit: pilot study resting heart system. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37: 387-389.
- Appelblad M, Engstrom G. Fat content in pericardial suction blood and the efficacy of spontaneous density separation and surface absorption in a prototype system for fat reduction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Accepted for publication, 2006.
- Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171-185.
- Crafoord C, Norberg B, Senning A. Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart-lung machine. *Acta Chir Scand* 1957; 112: 220-245.
- Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE. Total body perfusion for open cardiomyotomy utilizing the bubble oxygenator; physiologic responses in man. *J Thorac Surg* 1956; 32: 591-603.
- Borowiec J, Thelin S, Bagge L, Hultman J, Hansson HE. Decreased blood loss after cardiopulmonary bypass using heparin-coated circuit and 50% reduction of heparin dose. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 26: 177-185.
- Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
- Gillinov AM, DeValeria PA, Winkelstein JA, Wilson I, Curtis WE, Shaw D, Yeh CG, Rudolph AR, Baumgartner WA, Herskowitz A, et al. Complement inhibition with soluble complement receptor type 1 in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 619-624.

9. Jensen E, Andreasson S, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Lindholm L, Ouchterlony J. Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 919-925.
10. Svennevig JL, Geiran OR, Karlsen H, Pedersen T, Mollnes TE, Kongsgard U, Froysaker T. Complement activation during extracorporeal circulation. In vitro comparison of Duraflo II heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 466-472.
11. Kletschka HD, Rafferty EH, Olsen DA, Clausen EW, Hubbard LC, Robinson AR, Larson WH. Artificial heart. III. Development of efficient atraumatic blood pump. A review of the literature concerning in vitro testing of blood pumps for hemolysis. *Minn Med* 1975; 58: 757-781.
12. Driessen JJ, Fransen G, Rondelez L, Schelstraete E, Gevaert L. Comparison of the standard roller pump and a pulsatile centrifugal pump for extracorporeal circulation during routine coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1991; 6: 303-311.
13. Borowiec JW, Bozdayi M, Jaramillo A, Nilsson L, Venge P, Henze A. Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery. *J Card Surg* 1997; 12: 190-197.
14. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1985; 26: 217-222.
15. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1510-1515.
16. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 37-40.
17. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 188-203.
18. Lo B, Fijnheer R, Castigliero D, Borst C, Kalkman CJ, Nierich AP. Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2004; 99: 634-640.
19. Elahi MM, Khan JS, Matata BM. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery and scientific interpretation of off-pump's logic. *Acute Card Care*. 2006; 8: 196-209.
20. Lahtinen M, Melki V, Adamik B, Khamis H, Borowiec JW. Nitric oxide and inflammatory response in simulated extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 130-137.
21. Uhlin F, Fridolin I, Magnusson M, Lindberg LG. Dialysis dose (Kt/V) and clearance variation sensitivity using measurement of ultraviolet-absorbance (on-line), blood urea, dialysate urea and ionic dialysance. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2225-2231.