

9. Streszczenie

Wstęp

ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) to technika pozaustrojowego utleniania krwi, która wykorzystuje pozaustrojowy układ zawierający pompę oraz oksygenator, umożliwiając tymczasowe zastąpienie funkcji płuc i/lub serca. Choć zastosowanie ECMO nie leczy bezpośrednio niewydolnego narządu, ale zapewnia cenny czas niezbędny na jego regenerację. Coraz częściej ECMO stosuje się jako dodatkową metodę leczenia pacjentów w stanie wstrząsu kardiogenego, z ciężką niewydolnością serca czy dysfunkcją płuc, gdy standardowa terapia okazuje się niewystarczająca. Ze względu na specyfikę terapii, może się ona wiązać z ryzykiem wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu powikłań. Kluczowe dla sukcesu leczenia jest prawidłowa kwalifikacja pacjentów. Należy wziąć pod uwagę początkowy stan kliniczny, prawdopodobieństwo regeneracji uszkodzonego narządu (serca lub płuc), możliwość przeszczepienia lub przejścia na inną metodę wspomagania długoterminowego. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca, terapia ECMO powinna być rozważana (klasa rekomendacji IIa) u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, przy najniższym poziomie dowodów (C), czyli konsensusie ekspertów. Wskazuje to na konieczność prowadzenia dalszych badań nad efektywnością i potencjalnymi powikłaniami terapii ECMO. Dowody naukowe dotyczące zastosowania VA ECMO są ograniczone i opierają się głównie na badaniach retrospektywnych, co sprawia, że optymalny moment zastosowania mechanicznego wspomagania krążenia, w tym ECMO, u pacjentów we wstrząsie kardiogenym pozostaje przedmiotem dyskusji ekspertów.

Większość informacji dotyczących stosowania terapii ECMO pochodzi z badań populacyjnych przeprowadzonych w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Różnice w organizacji opieki zdrowotnej i budżetach są niezaprzeczalne, co wymaga osobnej weryfikacji epidemiologii i wyników leczenia pacjentów we wstrząsie kardiogenym, szczególnie w kontekście tak kosztownej i zaawansowanej terapii jak VA-ECMO, dla populacji Europy Środkowej i Wschodniej. Stosowanie terapii ECMO należy rozważyć w kilku aspektach:

Oceny wyników leczenia dla populacji polskiej i porównanie efektów leczenia z ośrodkami z Europy Zachodniej i Stanów Zjednoczonych.

Wyodrębnienia czynników ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej.

Oceny optymalnego momentu do zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia VA-ECMO w trakcie postępowania terapeutycznego we wstrząsie kardiogenym.

Cele:

Cele pracy doktorskiej odpowiadają celom trzech publikacji wchodzących w skład cyklu prac i koncentrują się wokół zastosowania terapii VA-ECMO u pacjentów we wstrząsie kardiogenym. Obejmują one:

- Ocena wskazań do terapii VA-ECMO, wyodrębnienie czynników ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej oraz wyniki terapii przy zastosowaniu VA-ECMO u pacjentów we wstrząsie kardiogenym na podstawie doświadczeń Narodowego Instytutu Kardiologii z lat 2013-2018 (publikacja nr 1,2,3).
- Ocena powikłań narządowych i ich wpływu na wyniki leczenia chorych poddanych terapii VA-ECMO (publikacja nr 1,2,3).
- Ocena wyników zastosowania VA-ECMO w poszczególnych grupach chorych: 1. u pacjentów po operacjach kardiologicznych, 2. z dekompenacją układu krążenia nie poddawanych leczeniu chirurgicznemu, 3. U chorych po przeszczepieniu serca z ostrą niewydolnością serca przeszczepionego (publikacja nr 1).
- Ocena czynników ryzyka terapii VA-ECMO, w tym analiza wpływu oksygenacji tętniczej przy wspomaganiu VA-ECMO na śmiertelność pacjentów (publikacja nr 2).
- Ocena możliwości wczesnej stratyfikacji ryzyka u pacjentów wspomaganym VA-ECMO, w tym ocena wartości prognostycznej pooperacyjnego stężenia troponiny T u pacjentów wspomaganym tętniczo-żylnym ECMO z powodu pokardiotomijnego wstrząsu kardiogenego (publikacja nr 3).

Metodyka:

Jest to jednośrodkowe badanie retrospektywne realizowane w ramach pracy statutowej Narodowego Instytutu Kardiologii (nr 2.33/VI/18) realizowanej w latach 2018-2021. Badana populacja obejmowała wszystkich pacjentów leczonych przy użyciu ECMO w Narodowym Instytucie Kardiologii w latach 2013-2018. Kryteria włączenia obejmowały: wspomaganie żylna-tętnicze ECMO z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej w przebiegu wstrząsu kardiogenego, wiek powyżej 18 lat, dostępność kompletnej dokumentacji medycznej. Materiał badawczy stanowiły pozyskane na podstawie pracy statutowej dane kliniczne, parametry laboratoryjne, echokardiograficzne, opisy wykonywanych zabiegów operacyjnych, zastosowanej farmakoterapii oraz dane dotyczące przebiegu wspomagania i zaistniałych powikłań. Dane zostały zebrane w formę bazy danych, która została poddana analizie statystycznej.

W publikacji nr 1 analizowano zastosowanie terapii tętniczo-żylnego ECMO u 198 pacjentów Narodowego Instytutu Kardiologii w latach 2013-2018. Oceniono czynniki ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej i odległej (po 12 miesiącach od wszczęcia VA-ECMO). Oceniono wyniki zastosowania VA-ECMO w poszczególnych grupach chorych, wyróżniając pacjentów po operacjach kardiochirurgicznych, z dekompenzacją układu krążenia nie poddawanych leczeniu chirurgicznemu oraz chorych po przeszczepieniu serca z ostrą niewydolnością serca przeszczepionego.

Poszczególne czynniki ryzyka śmiertelności pacjentów wspomaganych ECMO oceniano spośród powikłań narządowych (publikacja 1) jak i oceniając efekty uboczne terapii którym może być hiperoksja tętnicza (publikacja nr 2). W publikacji nr 2 pacjenci zostali podzieleni na tercyle (T) na podstawie mediany wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) podczas wspomagania VA-ECMO.

Próbę poszukiwania czynników prognostycznych przeżycia przeprowadzono także poprzez ocenę biomarkera, troponiny T, u pacjentów we wstrząsie pokardiotomijnym wspomaganych VA-ECMO. Szczegółową analizę stężenia troponiny T w okresie 24–48 godzin po operacji, 24–48 godzin po wszczęciu VA-ECMO, oraz szczytowych wartości troponiny T przedstawiono w publikacji nr 3. Związek wartości Troponin oznaczanych

w określonych interwałach czasowych analizowano w kontekście możliwości wyszczepienia VA-ECMO, jak również śmiertelności po 90 dniach i po roku od wszczęcia ECMO.

Analizę zmiennych przeprowadzono w programie IBM SPSS Statistics 27. Zależnie od tematu opracowywanego zagadnienia, przeprowadzono analizy :

- W pogrupowanych na 3 etapy okresach: przed ECMO, w czasie wspomaganie ECMO i po ECMO (publikacja 1).
- Zależnie od etiologii niewydolności serca (wstrząs pokardiotomijnym lub wstrząs kardiogeny bez poprzedzającej interwencji chirurgicznej) (Publikacja 1,2,3).
- Po podziale na tercyle (T) na podstawie mediany wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) podczas wspomaganie ECMO (Publikacja 2).

Zmienne kategoryczne podano jako liczby i wartości procentowe oraz analizowano za pomocą testu chi-kwadrat Pearsona dla porównań binarnych, testu Cochran-Mantel-Haenszela dla zmiennych kategorycznych niezwiązanych z czasem do zdarzenia oraz testem Cochran-Armitage do analizy trendów przy trzech poziomach paO₂. Zmienne ciągłe wyrażono jako medianę i zakres międzykwartyłowy (IQR) zgodnie z ich rozkładem i poddano analizie przy użyciu testu U Manna-Whitneya lub testu sumy rang Wilcoxon (dwa poziomy klasyfikacji) oraz testu Kruskala-Wallisa lub ANOVA jednoczynnikowej (trzy poziomy klasyfikacji) z korektą Bonferroni dla wielokrotnych porównań. Do oceny wpływu określonych zmiennych na śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej. Dopasowanie modeli wieloczynnikowych oceniano za pomocą indeksu C-Harrella. Skumulowane krzywe przeżycia dla rocznej obserwacji zostały stworzone przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Grupy chirurgiczne i niechirurgiczne porównano za pomocą testu log-rank. Istotność statystyczną ustalono na poziomie 0,05 dla badanych hipotez.

Wyniki

W ramach przeprowadzonego badania zebrano szczegółowe informacje na temat zastosowania terapii VA-ECMO u 198 pacjentów Narodowego Instytutu Kardiologii, co zostało szczegółowo opisane w publikacji numer 1. Dane dotyczące 179 pacjentów zostały przedstawione w publikacji numer 2, podczas gdy analiza zawarta w publikacji numer 3 obejmowała 102 pacjentów. Na chwilę publikacji, praca numer 1 stanowiła

najobszerniejszą jednoośrodkową analizę retrospektywną, dokumentującą wykorzystanie terapii VA-ECMO w leczeniu niewydolności serca w regionie Europy Środkowo-Wschodniej.

Jak opisano w publikacji numer 1 mediana czasu trwania wspomaganie przy użyciu VA ECMO wynosiła 207 (IQR 91-339) godzin, bez znaczącej różnicy między osobami, które przeżyły leczenie szpitalne i osobami, które zmarły w szpitalu ($P = 0,09$). 40,4% zmarło podczas wspomaganie VA-ECMO, podczas gdy śmiertelność wewnątrzszpitalna i sześciomiesięczna wzrosła do 65,2%, a roczna do 67,2%. Niemalże co 10. pacjent wspomagany VA ECMO (9%) miał przeszczepienie serca po okresie wspomaganie. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w trakcie tej terapii były krwawienia (76%), zakażenia (56%), ostry epizod neurologiczny (15%) i niedokrwienie kończyn dolnych (15%). Niewydolność wielonarządowa była najbardziej decydującym czynnikiem ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej (OR 4,45, $P < 0,001$). Pacjenci z pokardiotomijnym zespołem małego rzutu mieli znacznie niższy wskaźnik przeżycia pozaszpitalnego niż grupa niechirurgiczna (32,3% vs 45%, log rank $P = 0,037$).

W publikacji nr 2 wykazano możliwy związek hiperoksygenacji tętniczej ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą w populacji pacjentów leczonych VA-ECMO. Mediana PaO₂ podczas VA-ECMO wynosiła 122 mmHg (Q1-Q3: 111-158) i była istotnie wyższa u pacjentów, którzy zmarli w obserwacji 90.dniowej, w porównaniu z osobami, które przeżyły (134 (Q1-Q3: 114-175) vs 114 (Q1-Q3: 109-136); $P < 0,001$). We wszystkich analizowanych punktach czasowych po wszczęciu VA-ECMO (śmiertelność wewnątrzszpitalna, 90.dniowa i roczna), śmiertelność wzrastała wraz ze wzrostem tercyla PaO₂. Najniższe wskaźniki śmiertelności odnotowano u pacjentów z medianą wartości PaO₂ ≤ 114 mmHg (T1), podczas gdy pacjenci z medianą PaO₂ ≥ 145 mmHg (T3) mieli najwyższe wskaźniki śmiertelności. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że T3 PaO₂ jest niezależnym predyktorem zmniejszonego 90.dniowego przeżycia w porównaniu z T1 ($p < 0,001$) i T2 ($p = 0,002$). Przeprowadzono wieloczynnikowe analizy regresji Coxa dla śmiertelności szpitalnej, 90.dniowej i rocznej, które wykazały istotny związek T3 w porównaniu z T2 i T1 ze śmiertelnością we wszystkich punktach końcowych.

W publikacji numer 3 przedstawiono wyniki analizy dotyczącej poszukiwania związku pomiędzy poziomami troponiny T po implantacji VA-ECMO a śmiertelnością krótko i długoterminową (do 1 roku po implantacji VA-ECMO) w podgrupie pacjentów ze

wstrząsem pokardiotomijnym po operacji kardiochirurgicznej (N=102). Analizowano poziomy Troponiny T wykonane między 24 a 48 godzinami po operacji kardiochirurgicznej, 24 a 48 godzinami po implantacji VA-ECMO oraz maksymalną wartość troponiny T w czasie wspomaganie ECMO. Nie wykazano istotnego statystycznie związku pomiędzy badanymi wartościami troponiny T a śmiertelnością w trakcie wspomaganie VA-ECMO, po 90 dniach oraz po roku od wspomaganie VA-ECMO. Wieloczynnikowe modele analizy nie wykazały korelacji pomiędzy poziomami troponiny a badanymi cechami demograficznymi i klinicznymi, takimi jak, między innymi, wiek, pilność zabiegu, frakcja wyrzutowa lewej komory przed operacją czy czas trwania VA-ECMO. Ostra niewydolność nerek wymagająca hemodiafiltracji została zidentyfikowana jako najsilniejszy czynnik ryzyka śmiertelności [HR 2,4].

Wnioski:

Na podstawie cyklu 3 prac można przedstawić następujące spójne wnioski dla analizowanej grupy:

1. Śmiertelność pacjentów we wstrząsie kardiogenym wspomaganych VA-ECMO, zarówno podczas wspomaganie (40,4%), jak i po 6. miesiącach (65,2%) i po roku (67,2%) pozostaje wysoka. Wskazuje to na krytyczny stan pacjentów kwalifikowanych do terapii VA-ECMO oraz ograniczenia terapii w poprawie długoterminowego przeżycia.
2. Pacjenci ze wstrząsem pokardiotomijnym wspomagani VA-ECMO mieli istotnie niższy wskaźnik przeżycia pozaszpitalnego niż grupa niechirurgiczna (32,3% vs 45%, log rank P = 0,037).
3. Mediana czasu trwania VA-ECMO nie różniła się istotnie między pacjentami, którzy przeżyli leczenie szpitalne, a tymi, którzy zmarli, co sugeruje, że sama długość terapii nie była bezpośrednio związana z wynikami leczenia.
4. VA-ECMO ma istotne znaczenie jako terapia pomostowa – niemalże co 10 pacjent z badanej grupy (9%) miał przeszczep serca po okresie wspomaganie krążenia przy użyciu VA-ECMO.
5. Terapia VA-ECMO wiąże się z wysoką częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych: krwawień i zakażeń.

6. Niewydolność wielonarządowa jest istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej, co sugeruje poszukiwanie optymalnego momentu do implantacji wspomagania, przed wystąpieniem powikłań narządowych wstrząsu kardiogenego.
7. Hiperoksygenacja tętnicza podczas terapii VA-ECMO wiąże się z istotnie wyższą śmiertelnością krótko i długoterminową, co podkreśla potrzebę dokładnego monitorowania stosowanej suplementacji tlenu i kontroli poziomów ciśnienia parcjalnego tlenu u pacjentów w tej grupie.
8. Izolowane wczesne uwalnianie Troponiny T oraz maksymalne poziomy Troponiny T miały ograniczoną wczesną wartość prognostyczną w kontekście wyników terapii VA-ECMO u pacjentów ze wstrząsem pokardiotomijnym.

M. G. Cielinski-Spalek
10.06.2024.