doi: 10.17116/kardio20169655-60

Пациент-ориентированная концепция кровосбережения при операциях с искусственным кровообращением

К.м.н. Б.Л. ХАЕС, д.м.н. Г.П. ПЛОТНИКОВ, Е.В. ФАНАСКОВА, д.м.н. Д.Л. ШУКЕВИЧ, акад. Л.С. БАРБАРАШ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель исследования — оценка эффективности пациент-ориентированного выбора экстракорпорального контура при операциях с искусственным кровообращением (ИК). **Материал и методы.** В ходе проспективного нерандомизированного исследования у 113 пациентов, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству в условиях ИК, с площадью тела менее 1,75 м^2 использовали оксигенаторы большого объема заполнения (первичный объем 1200—1400 мл) в сочетании с кровяной холодовой кардиоплегией (КП) или small adult-оксигенатор (первичный объем до 950 мл) в сочетании с тепловой кровяной малообъемной КП. **Результаты.** При применении малообъемного оксигенатора отмечены большая свобода от гемотрансфузий при сохранении адекватных значений гематокрита/гемоглобина в течение перфузии, возможности ранней активизации пациента и снижение трансфузионной потребности. **Заключение.** Пациент-ориентированный подбор контура уменьшает степень гемодилюции при стабильности гемодинамики и гемостаза и позволяет использовать как мало-, так и высокообъемные варианты КП.

Ключевые слова: экстракорпоральный контур, оксигенатор, гемодилюция, кровосбережение.

Patient-oriented blood-saving concept in operations with cardiopulmonary bypass

B.L. KHAYES, G.P. PLOTNIKOV, E.V. FANASKOVA, D.L. SHUKEVICH, L.S. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Aim. To assess an effectiveness of patient-oriented selection of extracorporeal circuit in adults. **Material and methods.** Prospective non-randomized study included 113 patients undergoing cardiac surgery under extracorporeal circulation. High- (priming volume 1200—1400 ml) with cold blood cardioplegia or «small adult» low-prime volume oxygenators (950 ml) with low-volume warm blood cardioplegia were used in patients with body surface area less than 1.75 m^2. **Results.** The use of low-volume oxygenators allowed to decrease blood transfusions while maintaining adequate hematocrit/hemoglobin during perfusion; early activation of the patient; reduction in transfusion requirements and TRALI. **Conclusion.** The patient-oriented selection of extracorporeal circuit reduces hemodilution, promoting hemodynamic stability and hemostasis and allows to use both low- and high-volume cardioplegia.

Keywords: extracorporeal circulation, oxygenator, perfusion index, hemodilution, blood-saving.

В отличие от практики «педиатрического» искусственного кровообращения (ИК), где используется до 7 вариантов размеров оксигенаторов в зависимости от массы и площади тела, у взрослых пациентов стандартно используют взрослый (adult) оксигенатор с большим объемом заполнения (1200—1400 мл), что связано с более низким показателем гемоглобина (Hb) в течении перфузии из-за вынужденной дилюции. Это может приводить к диагностически значимому повышению уровня тропонина, увеличению времени послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), снижению скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, — увеличению госпитальной летальности и неблагоприятному долгосрочному прогнозу [1]. Сниженный уровень Hb приводит к потребности замещения донорскими средами, что увеличивает риск трансфузионных осложнений (в том числе TRALI) и смертности в 5-летний период наблюдения [2, 3]. Напротив, снижение уровня гемодилюции значимо сокращает потребность в трансфузионной терапии [4]. Минимизация самого контура ИК путем уменьшения объема первичного заполнения или ретроградное заполнение ИК, снижающие уровень гемодилюции, приводили к повышению постперфузионного уровня Hb и снижению выраженности системного воспаления в постперфузионном периоде [5, 6].

Цель нашего исследования — оценка эффективности пациент-ориентированного выбора экстракорпорального контура при операциях с искусственным кровообращением.

Материал и методы

В проспективное нерандомизированное исследование включены 113 пациентов с расчетной площадью поверхности тела (ППТ) ⩽1,75 м^2, оперированных в условиях ИК в 2015—2016 гг. (исследуемая группа, ИГ). Объем

© Коллектив авторов, 2016

e-mail: georgpp@mail.ru, georg@kemcardio.ru

заполнения блока и артериовенозной магистрали при использовании small adult-оксигенаторов Capiox 15RX с удалением артериального фильтра (n=12) или FX (Terumo CardiovascularSystems, AnnArbor, Япония) (n=101) с венозным резервуаром R30 (3000 мл) или R40 (4000 мл) и магистралями («Medos», Германия) диаметром 1/2×3/8 дюйма или 3/8×3/8 дюйма варьировал от 750 до 950 мл.

Контрольную группу (КГ) составили 125 пациентов (ППТ ⩽1,75 м^2), оперированные в тот же период, но с использованием «взрослого» оксигенатора («Medos», Германия) с объемом заполнения 1200—1400 мл. Группы были сопоставимы по гендерно-возрастному составу и характеру оперативного вмешательства (p>0,05 по каждому показателю). Средний возраст пациентов составил 57,2±14,4 (min 15, max 74) года; мужчин 98 (86,7%), женщин 15 (13,3%). Расчетные ППТ 1,59±0,49 м^2 (min 1,42; max 1,85).

Стандартизированное анестезиологическое обеспечение включало севофлюран (Севоран Аббви, Россия) от 6 до 0,5 об% в течение всего операционного периода (в том числе и в контур ИК), фентанил-инфузия микроструйная 3—5 мкг/кг/мин, тракриум-инфузия микроструйная 0,5—0,8 мкг/кг/мин. Осуществлялась нормотермическая перфузия (36,6±0,5 °С), перфузионный индекс 2,4—2,7 л/м^2, объемная скорость перфузии 3,84±0,8 (min 3,5, max 4,9). Во всех случаях ИК проводили на аппаратах TerumoSystem1, JostraHL20 (Япония) с артериальным насосом роликового типа. Возврат крови осуществлялся в кардиотомный резервуар. Время пережатия аорты составило 47±16 (min 30, max 115) мин; длительность ИК 82±27 (min 47, max 134) мин, группы по данным параметрам также не отличались.

В ИГ состав объема заполнения включал: сбалансированный кристаллоидный раствор — 250—350 мл; модифицированный желатин — 250—350 мл; маннитол 15% — 100 мл; бикарбонат натрия 4% — 100—120 мл; раствор калий хлорида 7% — 10 мл. В КГ были использованы аналогичные заполняющие растворы, но в большем объеме. В ИГ в 12 (10,6%) случаях защита миокарда проводилась анте- и ретроградно препаратом Кустодиол («Франц Келер Хеми», Германия) из расчета 30 мл/кг (общий объем плегии 1,6—1,8 л) с частичным забором в контур ИК и частично в аппарат реинфузии крови. У 18 (15,9%) пациентов использовали кровяную холодовую кардиоплегию с кристаллоидным объемом 600—750 мл и в 83 (73,5%) случаях — тепловую малообъемную кардиоплегию по методике A. Calafiore (1995) объемом не более 50 мл. В КГ во всех случаях применяли холодовую кровяную кардиоплегию (с объемом кристаллоидного компонента 700—800 мл). По характеру вмешательств в группах преобладали аортокоронарные шунтирования (АКШ) — 72,5%, протезирование клапанов при приобретенных пороках — 15,1%, репротезирование — 6,2%, перепротезирование — 1,8% и ортотопическая трансплантация сердца — 4,4%.

Данные представлены в виде $M\pm\sigma$, достоверные различия считали при p<0,05; статистическая обработка — с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

За последнее время стратегия перфузионного обеспечения, направленная на профилактику излишней гемодилюции без использования компонентов крови, приобретает все большую популярность как в связи с дефицитом донорских компонентов, так и в связи со значительным удорожанием стоимости лечения при использовании гемотрансфузии (в первую очередь за счет увеличения числа посттрансфузионных осложнений и увеличения сроков госпитализации) [7]. В сравнении с подобными работами [8], наше исследование имело ограничение по числу наблюдений и отсутствию рандомизации.

При межгрупповом сравнении в госпитальный период в обеих группах не зафиксировано летальных исходов. В исследуемой группе 37 (32,7%) пациентов экстубированы на операционном столе. В контрольной группе показатель экстубации в операционной был достоверно ниже — 21 (16,5%) пациент (p=0,011 при сравнении групп, что обусловлено необходимостью коррекции положительного гидробаланса (суммарный гидробаланс в ИГ на окончание операции составил 18,8±9,1 (min 12, max 25) мл/кг против 26,4±10,3 мл/кг в группе контроля). Трансфузия компонентов крови в группе с малообъемным контуром потребовалась в 43,4% (n=49) случаев против 72% (n=90) в контрольной. Уровень Hb/гематокрита достоверно в группах не отличался **(рис. 1)**. Авторы также отмечают корреляцию между увеличением значений гематокрита и частотой использования аллогенных продуктов крови в периоперационном периоде [9]. Характерно, что в исследуемой группе у 6 (12,2%) пациентов трансфузия была обусловлена хирургическим кровотечением, а в остальных случаях проводилась у пациентов с исходно низким гематокритом в ближайший послеоперационный период. Таким образом, гемотрансфузия для поддержания адекватного уровня гематокрита/гемоглобина во время перфузии в ИГ не потребовалась, а в КГ использовалась в 48,8% (n=61) (p<0,01) при сопоставимом количестве пациентов с исходно низким гематокритом. При внутригрупповом сравнении в исследуемой группе не получено достоверных различий в значениях гематокрита в периоперационном периоде при использовании трансфузии и без нее, несмотря на значимые исходные отличия **(рис. 2)**.

При межгрупповом анализе структуры трансфузионной терапии **(см. таблицу)** определяется отсутствие различий в количестве трансфузий тромбоцитарного концентрата, что обусловлено равным числом пациентов без отмены в предоперационном периоде антиагрегантной терапии (тактика назначения тромбоцитов является принятой в клинике у подобной категории пациентов). По другим компонентам крови в группе с малообъемным контуром показатели были достоверно ниже аналогичных в группе контроля. Также лучшим в группе ИГ был коэффициент, определяющий количество трансфузий на одного пациента — 0,43 в ИГ против 0,72 в КГ, а трансфузионный показатель (отношение количества трансфузий на одного реципиента) в ИГ (1,28) лучше среднероссийских (1,4—1,7) [10] и зарубежных (до 4,6) [11] для кардиохирургических вмешательств.

По критериям адекватности перфузии при межгрупповом сравнении не получено достоверных различий по уровню среднего АД в течение перфузии — 62±11 мм рт.ст. в ИГ против 64±13 мм рт.ст. в КГ (p=0,089); по темпу диуреза — 0,44±0,19 в ИГ против 0,51±0,28 (p=0,0255); уровню pCO_2 — 39,3±4,9% против 41,5±3,6% и церебральной оксигенации (62—65% в обеих группах). Группы не отличались по уровню лактатемии.

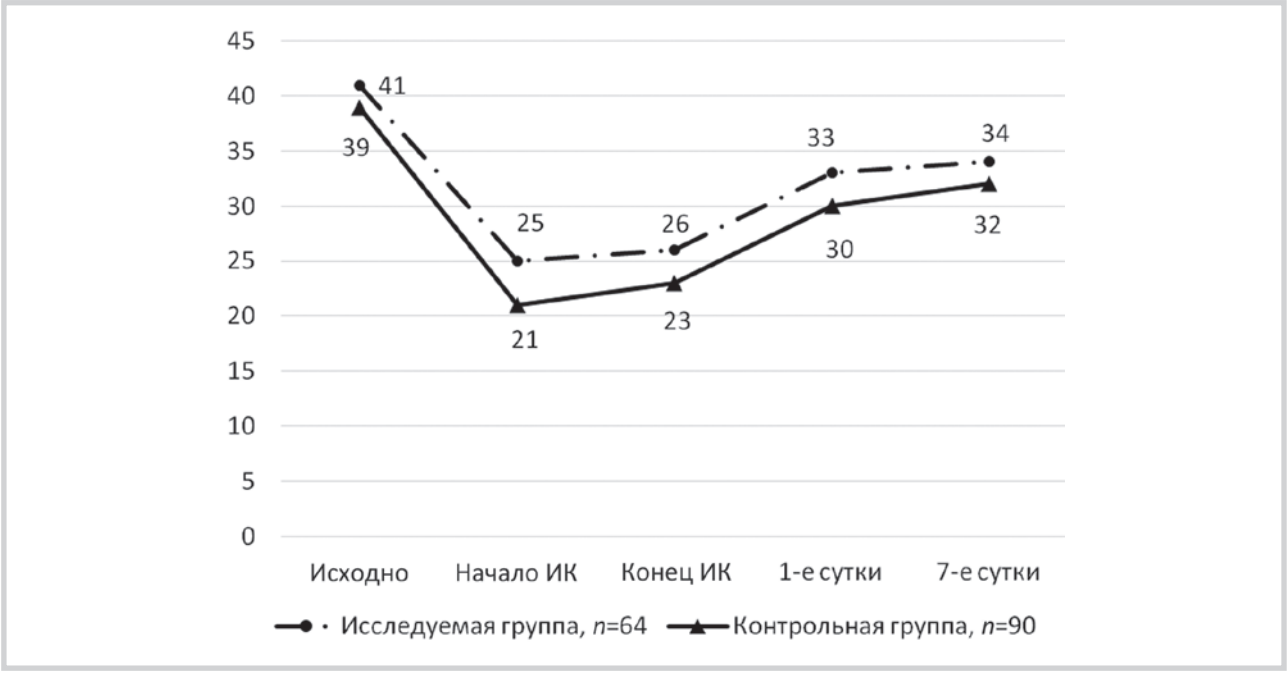


Рис. 1. **Динамика показателей гематокрита (%) в периоперационный период в группах.**

ИГ — 64 пациента с маленькими оксигенаторами, без гемотрансфузии; КГ — 90 пациентов со стандартными оксигенаторами, с гемотрансфузией; для всех значений — $p>0,05$.

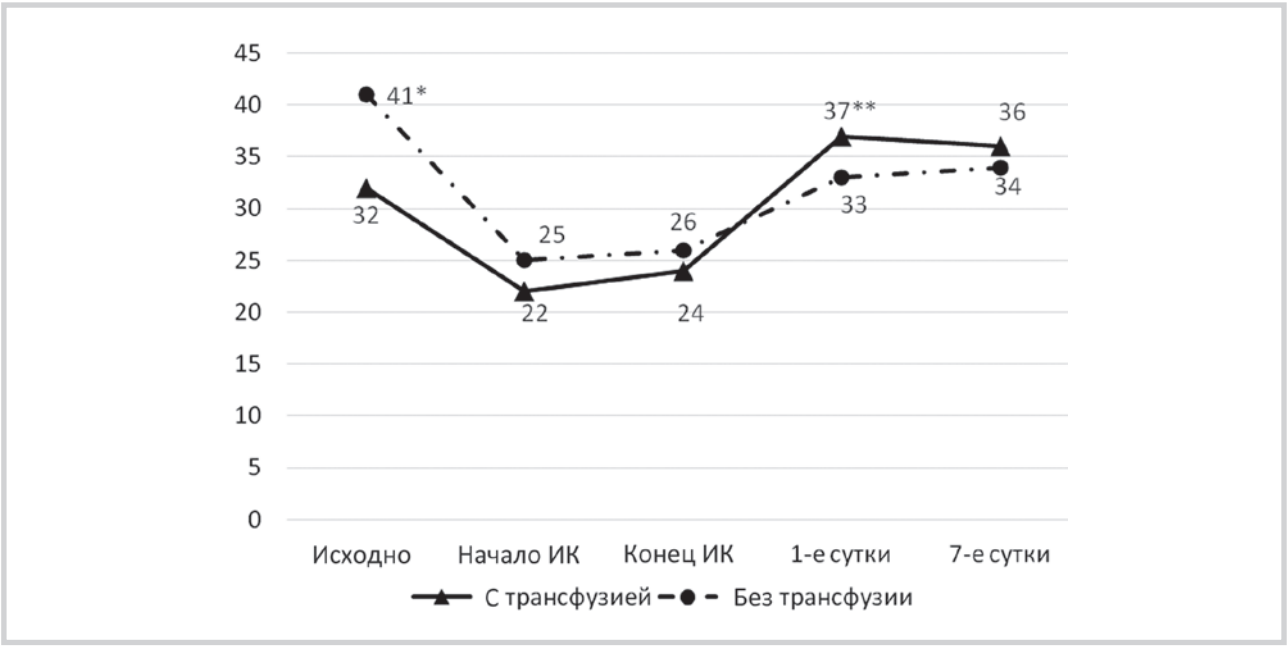


Рис. 2. **Динамика показателей гематокрита (%) в периоперационный период в исследуемой группе у пациентов с трансфузией и без нее.**

Трансфузия осуществлялась только в постперфузионный период у пациентов с исходно низким Hb/гематокритом; * — $p<0,05$.

По сравнению с работами авторов [8], в большинстве случаев нами использовалась малообъемная кардиоплегия по A. Calafiore. Безусловно, что при пациент-ориентированном выборе контура экстракорпорального кровообращения необходимо учитывать различные метаболические потребности и коморбидную патологию каждого пациента. Характер вмешательства, прогнозируемая кровопотеря, способ канюляции, уровень гипотермии также нужно оценивать персонально вплоть до отказа от контура малого размера в пользу большого. Вероятно, при проведении многоцентровых рандомизированных исследований будет возможно создание алгоритма выбора как контура, так и кардиоплегии для каждого конкретного больного, попытки чего были предприняты и другими авторами [12].

Структура трансфузионной терапии в группах

Показатель	ИГ, *n*=113	КГ, *n*=125	*p
Свободно от трансфузии, *n* (%)	64 (56,6)	35 (28,0)	<0,01
Трансфузия дозы, (%)	49 (43,4)	90 (72,0)	<0,01
СЗП дозы (на 1 реципиента)	43 (0,87)	98 (1,086)	0,0155
ТК дозы (на 1 реципиента)	48 (0,98)	102 (1,13)	0,199
ЭМ дозы (на 1 реципиента)	54 (1,1)	121 (1,34)	0,015

Примечание. СЗП — свежезамороженная плазма; ТК — тромбоконцентрат; ЭМ — эритроцитарная масса. * — *p* при межгрупповом сравнении относительных значений.

Следует отметить, что существующая тенденция к алгоритмизации и жесткому протоколированию манипуляций и процедур (что, безусловно, играет положительную роль в стандартизации и при анализе эффективности того или иного метода) постепенно заменятся персонифицированными подходами [13]. Не следует представленную методику рассматривать как концепцию полного отказа от трансфузии – основная идея заключалась в исключении применения донорских эритроцитов у анемичных пациентов на этапе перфузии, так как они потенцируют гемолиз, разрушаясь на роликах насоса ИК, с последующей активизацией системного воспаления и проявлениями органной дисфункции. Показано, что оксигенаторы с низким объемом первичного заполнения и площадью поверхности контура снижают потребность в переливании гомологичной крови и оптимизируют гемостаз [14, 15]. Снижение гемодилюционной анемии и увеличение минимальной концентрации Hb приводят, в том числе, и к меньшей потребности использования вазопрессоров в течение перфузии [8, 16]. Кроме того, некоторые авторы [17, 18] отмечают уменьшение числа газовых микроэмболов при использовании подобных оксигенаторов, что отражается на количестве послеоперационных неврологических осложнений второго типа.

При всех преимуществах предлагаемая методика имеет и ряд ограничений, в которых переплетаются человеческий фактор, клинические, экономические и юридические особенности. Большинство авторов признают неизбежность и необходимость использования гемодилюции при ИК. Так, одной из причин называют использование разными клиниками различных уравнений для расчета объема заполнения первичного контура, а неточность расчета объема циркулирующей крови (ОЦК) в предоперационном периоде обусловливает более низкий Ht с началом перфузии [19]. Предоперационная гемоконцентрация и увеличение объема инфузии в период индукции наркоза с последующим созданием гемоконцентрации также приводят к неправильной оценке реальной степени волемии пациента [20], как и невозможность оценить истинную гидратацию у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ) [21]. Требуют поддержки уровня ОЦК пациенты с сердечной недостаточностью (СН), получавшие в предоперационный период диуретики (управление гемодинамической стабильностью на вводном наркозе предусматривает инфузионный объем) [22]. В целом отмечается «неправильный» (отличный от истинного) расчет Ht у 18—21% пациентов, подвергающихся вмешательствам в условиях ИК [23]. Другие методы снижения уровня гемодилюции многими авторами считаются достаточными: коррекция анемии до операции [24]; использование тренд-положения, вазопрессоров и коллоидов на вводном наркозе [25]; хирургические методы снижения кровопотери, включая реинфузию сепарированных эритроцитов; минимизация объема контура ИК или (по ограниченным показаниям) использование MiECC-систем [26, 27]; применение кровяной кардиоплегии [28], превентивное использование донорских эритроцитов только при реоперациях [29].

В связи с этим анонсированная в наших материалах методика вызывает и ряд обоснованных возражений. Так, G. Myers [30], ссылаясь на национальные рекомендации по использованию медицинского оборудования [31], считает, что использование small adult-оксигенатора вне прямых показаний зачастую основано на субъективных мнениях клиницистов или предположениях об уменьшении трансфузий. В первую очередь отмечается высокий риск газовой микроэмболии при превышении допустимого потока на оксигенаторе [32, 33]. Авторы предполагают, что избыточная гемодилюция — независимый, но управляемый фактор риска трансфузионных вмешательств. Множество способов управления этим процессом не предусматривают использования small adult-оксигенаторов на потоках, заявленных выше фирмой-производителем [34]. Предлагается уменьшить частоту и объем эксфузии крови во время всего периоперационного периода (включая отделение интенсивной терапии) для предотвращения ятрогенных потерь; использовать аппаратную реинфузию эритроцитов (в том числе и из дренажей) во всех случаях; применять гемоконцентраторы после окончания ИК и не использовать коллоиды [35, 36]. Подчеркивается опасность увлечения перфузиологом профилактикой почечной дисфункции в ущерб коррекции прогрессирующей анемии, гиперлактатемией и снижением кислородного насыщения [22].

Использование small adult-оксигенатора вне его максимального номинального кровотока существенно уменьшает возможность перфузиолога реагировать на постоянно меняющиеся кислородную потребность, прогрессирующую дилюционную анемию и развитие гиперлактатемии, что создает дополнительные риски ятрогенных осложнений и острой почечной дисфункции в сумме с ранее упомянутыми последствиями газовой микроэмболии.

В противовес этим мнениям, сторонники пациент-ориентированного подхода к обеспечению ИК считают, что предлагаемые оксигенаторы RX/FX15 были тестированы в Американской ассоциации стандарта медицинских инструментов и предполагают согласно техническим характеристикам поток до 7,0 л/мин при условии, что расчеты кровотока, основанные на площади поверхности тела (ППТ), часто завышают требования к потоку, особенно у пациентов с высоким ИМТ [34, 37]. Небольшой опыт дифференцированного подбора оксигенатора в сочетании

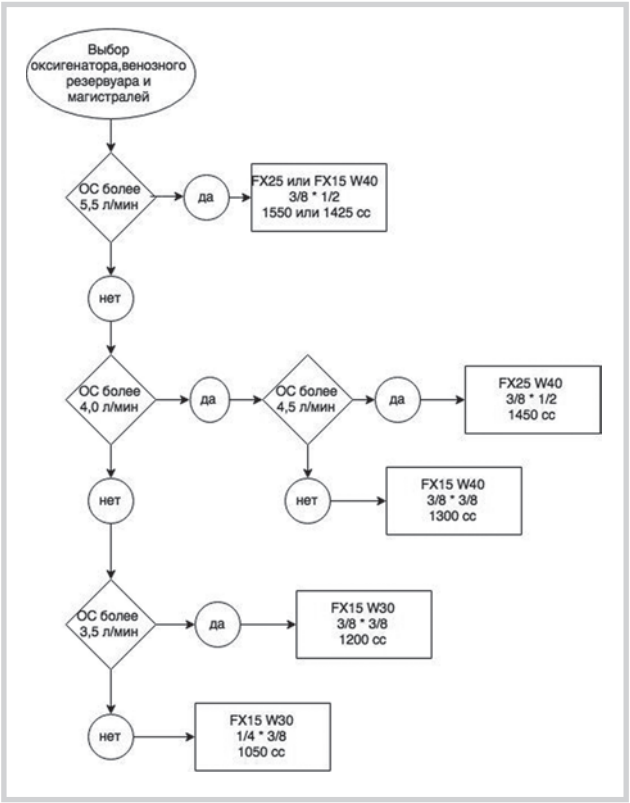


Рис. 3. **Алгоритм индивидуального подбора контура перфузии (шит. по S. Bronson и соавт., 2013).**

ОС — объемная скорость; FX25 W40, FX15 W40, FX15 W30 — торговые названия оксигенаторов и резервуаров компании Terumo.

со снижением объема других компонентов контура показал клинически значимые результаты, а последние стандарты AmSECT предполагают минимизировать гемодилюцию, избегать ненужных переливаний крови и уменьшать размеры контура ИК [38, 39].

Российские перфузиологи традиционно негативно относятся к любым изменениям стандартного протокола перфузии. Связано это, по нашему мнению, с практикой большинства национальных кардиохирургических центров в разделении служб обеспечения вмешательств на раздельные субспециальности перфузиолога, анестезиолога и реаниматолога, тогда как в зарубежной медицине перфузиолог представлен техником, выполняющим указания или программу, определенную оперирующим хирургом. На практике действительно и перфузиологу, и анестезиологу проще поддерживать оптимальные показатели Hb/Ht трансфузией эритроцитов, не задумываясь о проблемах этапа интенсивной терапии по лечению органных дисфункций и/или выраженного системного воспаления. Кроме того, с экономической точки зрения, использование малообъемных контуров представляет определенную проблему, так как клиника, работающая по этой методике, должна иметь большой резерв оксигенаторов различных размеров, не представляя реальную потребность (что зависит от числа пациентов с определенной ППТ), а это аккумуляция значительных средств. В зарубежной же практике как раз на первое место выступает экономическая целесообразность, так как стоимость использования аллогенных препаратов крови существенно превышает стоимость контуров ИК, а в РФ донорские среды не учитываются в стоимости лечения [8]. В то же время малый объем первичного заполнения подразумевает поддержание высокой объемной скорости перфузии для обеспечения адекватных индекса и среднего давления, т.е. перфузиологу или анестезиологу нужен достаточно сложный алгоритм выбора в каждом конкретном случае (на **рис. 3** приведен алгоритм, предлагаемый апологетами данной методики S. Bronson и соавт. [8]), тогда как работа со «взрослым» оксигенатором привычно стандартизирована.

Тем не менее в данном исследовании мы смогли продемонстрировать возможность полного отказа от трансфузии донорских эритроцитов в течение всего периоперационного периода — в постперфузионном периоде при отсутствии хирургического кровотечения ограничивались использованием свежезамороженной плазмы и тромбоконцентрата только при наличии клинически и лабораторно подтвержденной гипоагрегации/гипокоагуляции.

Заключение

Использование индивидуально подобранного контура у пациентов с ППТ до 1,75 м^2 позволило уменьшить объем заполнения контура на 40—45% от стандарта. Уменьшение степени гемодилюции обеспечивало стабильность гемодинамики и гемостаза и приводило к отказу или уменьшению использования препаратов крови. Данная методика позволяет использовать различные варианты (мало- и высокообъемной) кардиоплегии в зависимости от потребностей кардиохирургического вмешательства.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ranucci M, Pazzaglia A, Bianchini C, Bozzetti G, Isgro G. Body size, gender, and transfusions as determinants of outcome after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:481-486.
doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.014
2. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229-1239.
doi: 10.1056/NEJMoa070403
3. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:1180-1186.
doi: 10.1016/S0003-4975(02)03766-9
4. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006;53:781-794.
doi: 10.1007/BF03022795

5. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: A metaanalysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1162-1169.

   doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.048

6. McCusker K, Vijay V, DeBois W, Helm R, Sisto D. MAST system: a new condensed cardiopulmonary bypass circuit for adult cardiac surgery. *Perfusion*. 2001;16:447-452.

   doi: 10.1177/026765910101600603

7. Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America. Washington DC: The National Academies Press. 2012.

8. Bronson SL, Riley JB, Blessing JP, et al. Prescriptive Patient Extracorporeal Circuit and Oxygenator Sizing Reduces Hemodilution and Allogeneic Blood Product Transfusion during Adult Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2013;45:167-172.

9. Loor G, Li L, Sabik JF3rd, et al. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: End-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:654-662.

   doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.058

10. *Жибурт Е.Б.*, *Шестаков Е.А.* Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. М.: РАЕН. 2010;347.

11. Godier A, Samama CM, Susen S. Management of massive bleeding in 2013: seven questions and answers. *Transfus Clin Biol*. 2013;209(2):55-58.

12. Stammers AH, Trowbridge CC, Pezzuto J, Casale A. Perfusion quality improvement and the reduction of clinical variability. *J Extra Corpor Technol*. 2009;41:48-58.

13. Пальцев М. Персонифицированная медицина. Наука в России. 2011;1:12-17.

14. Deptula J, Valleley M., Glogowski K, et al. Clinical Evaluation of the Terumo CAPIOX FX05 Hollow Fiber Oxygenator with Integrated Arterial Line Filter. *JECT*. 2009;41:220-225.

15. Argerakis LPW, Johnson KA, et al. A retrospective comparison of blood transfusion requirements during cardiopulmonary bypass with two different small adult oxygenators. *Perfusion*. 2013;28:541-545.

   doi: 10.1177/0267659113492835

16. Bakker EWM, Visser K. An in vitro comparison of bubble elimination in Quadrox and CAPIOX oxygenators. *NeSECCUptodate*. 2011;1:20-27.

17. Lin J, Dogal MN, Mathis RK, et al. Evaluation of Qadrox-I and Capiox FX neonatal oxygenators with integrated arterial filters in eliminating gaseous microembolia end retaining hemodynamic properties during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2012;27:235-243.

18. Preston TJ, Gomez B, Olshove VF, et al. Clinical GazeousMicroemboli Assessment of an Oxygenator with Integral Arterial Filter in the Pediatric Population. *JECT*. 2009;41:226-230.

19. Hilberath J, Smith T, Jara C, et al: Blood volumes in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2014 Sep 23.

   doi: 10.1177/0267659114550230

20. Hilberath J, Thomas M, Smith T, et al: Blood volume measurement by hemodilution: Association with valve disease and reevaluation of the Allen Formula. *Perfusion*. 2014 Aug 14.

   doi:10.1177/0267659114547250

21. Campbell JA, Holt DW, Shostrom VK, et al. Influence of intraoperative fluid volume on cardiopulmonary bypass hematocrit and blood transfusions in coronary artery bypass surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40:99-108.

22. Testani JM, Brisco MA, Chen J, et al: Timing of hemoconcentracion during treatment of acute decompensated heart failure and susquent survival: Importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:516-524.

23. DiMarco A, Velez H, Soltero E, et al. Lowest safe hematocrit level on cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Bol Asoc Med PR*. 2011;103:25-29.

24. Hogan M, Klein AA, Richard T. The impact of anemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:218-226.

25. Vonk AB, Meesters MI, van Dijk WB, et al. Ten-year patterns in blood product utilization during cardiothoracic surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital. *Transfosion*. 2014;54(10 Pt 2):2608-2616.

26. Von Segesser LK, Tozzi P, Mallbiabrrena I, et al. Miniaturization in cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2003;18:219-224.

   doi: 10.1111/trf.12522

27. Baikousis NG, Papakonstaninou NA, Apostaolakis E. The «benefis» of the mini-extracorporeal circulaction in the minimal invasive cardiac surgery era. *J Cardiol*. 2014;63:391-396.

28. Wang S, Palanzo D, Undar A. Current ultrafiltration techmicques before, during fnd pediatric cardiopylmonary bepass proctdures. *Perfusion*. 2012;27:438-446.

29. Murphy GJ, Allen SM, Unwsworth-White J, et al. Safety and efficacy of perioperative cells salvage and autotransfuson after coronary artery bypass grafuing: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 77;1553-1559.

30. Myers GJ. Understanding Off-Label Use and Reference Blood Flows in Modern Membrane Oxygenators. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Sep;46(3):192-196.

31. Fact Sheet. The National Task Force on CME Provider/Industry Collaboration. On-label and off-label usage of prescription medicines and devices, and the relationship to CME. Available at:www.amaas-sn.org/resources/doc/cme/fact-sheet-4.pdf. Accessed April 2. 2014

32. Liu S, Newland RF, Tully PJ, et al. In vitro evaluation of gaseous microemboli handling of cardiopulmonary bypass circuits with and without integrated arterial line filters. *J Extracorp Techn*. 2011;43:107-114.

   PMC free article. [PubMed]

33. Dogal NM, Mathis RK, Lin J, et al. Evaluation of three hollow-fiber membrane oxygenators without integrated arterial filters for neonatal cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2012;27:132-140. PubMed

   doi: 10.1177/0267659111430560

34. Myers GJ. Predictive Hemodilution: The Principle and Practice of Hemodilution During Cardiac Surgery. Mirandola, Italy: Sorin Perfusion Books, Sorin Group. 2013.

35. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anaesthesiology*. 2008;109:723-740. [PubMed]

   doi: 10.1097/ALN.0b013e3181863117

36. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: Physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. 2011;1:1-8. [PMC freearticle] [PubMed]

   doi: 10.1186/2110-5820-1-2

37. Klepinski R. Off-label use of medical devices in the USA. *Journal Med Device Reg*. 2009;6:8-19.

38. US. Department of Health and Human Services (FDA). Off-label and investigational use of marketed drugs, biologics, and medical devices. 2011. Available at:www. fda. gov / RegulatoryInformation / Guidances / ucm 126486. htm

39. Canadian Medical Protective Association. Risk management when using drugs or medical devices off-label. 2012. Available at: https://oplfrpd5.cmpa-acpm.ca/safety/-/asset_publisher/N6o-EDMrzRbCC/content/risk-management-when-using-drugs-or-medical-devices-offlabel;jsessionid=B58C5E6D2B33B3452111CD59E85CC698