

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija u akutnom respiratornom distres sindromu – rezultati Referentnog centra za izvantjelesnu oksigenaciju akutno respiratorno ugroženih bolesnika u Hrvatskoj

Marko KUTLEŠA^{1,2)}, *dr. sc., dr. med., specijalist infektolog, subspecijalist intenzivne medicine*

Anđa NOVOKMET²⁾, *bacc. med. techn.*

Renata JOSIPOVIĆ MRAOVIĆ²⁾, *bacc. med. techn.*

Boris FILAR³⁾, *perfuzionist*

Petar MARDEŠIĆ⁴⁾, *perfuzionist*

Bruno BARŠIĆ^{1,2)}, *prof. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog, subspecijalist intenzivne medicine*

¹⁾ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²⁾ Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Zagreb

³⁾ Medtronic

⁴⁾ Magdalena – specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju

Ključne riječi

*izvantjelesna oksigenacija (ECMO)
akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)
influenza*

Key words

*extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
acute respiratory distress syndrome (ARDS)
influenza*

Primljeno: 2013–10–30

Received: 2013–10–30

Prihvaćeno: 2013–12–04

Accepted: 2013–12–04

Uvod

Izvantjelesna oksigenacija (ECMO, od engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) je metoda koja se u svijetu koristi već nekoliko desetljeća. Postoje dva osnovna modaliteta ECMO podrške: veno-arterijski (VA ECMO) i

veno-venski (VV ECMO). Prvi pruža bolesniku cirkulatornu i respiratornu podršku te nije od primarnog interesa za našu patologiju. Za respiratornu podršku u slučaju teškog akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) koristi se VV ECMO. Sam postupak nije lijek, ali omogućuje preživljenje bolesnika do oporavka plućne funkci-

Stručni rad

U jesen 2009. godine krenula je pandemija influence uzrokovana H1N1 virusom. Novi virus gripe uzrokovao je tešku primarnu pneumoniju s posljedičnim akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS). Težina bolesti je bila takva da konvencionalna mehanička ventilacija često nije bila dostatna za oksigenaciju organizma. U takvoj situaciji je Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu bio prisiljen uvesti terapiju izvantjelesnom oksigenacijom. Nakon višegodišnjeg iskustva u listopadu 2013. godine, Zavod je postao Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za izvantjelesnu oksigenaciju akutno respiratorno ugroženih bolesnika. Posljedično tomu, danas bolesnici oboljeli od najtežeg oblika ARDS-a u Hrvatskoj imaju dodatnu terapijsku opciju i šansu za preživljenje, bez obzira na etiologiju samog ARDS-a.

Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute respiratory distress syndrome – results of the Croatian Referral Center for Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Professional paper

During the fall of 2009 H1N1 influenza pandemic hit the world. This new virus caused severe influenza pneumonia with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in significant portion of patients. Conventional mechanical ventilation frequently failed to achieve adequate oxygenation in these patients. In those circumstances, the Department for Intensive Care Medicine and Neuroinfectology of the "Dr. Fran Mihaljević" University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb, Croatia started using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) treatment. After acquired experience, in 2013 the aforementioned Department became the Croatian Referral Center for Respiratory ECMO. Consequently, today the patients with the most severe form of ARDS in Croatia have a new treatment option and improved chance for survival regardless of the ARDS etiology.

je, spontanog ili uzrokovanog specifičnom terapijom. Prva studija o efikasnosti ECMO podrške je provedena 1974. godine i pokazala je 90 %-tnu smrtnost bolesnika s ARDS-om tretiranih VA ECMO podrškom [1]. Tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća, nakon uvođenja VV ECMO podrške koja ima manje komplikacija te zbog napretka tehnologije i intenzivne medicine, obnovljeno je zanimanje za primjenu ECMO kod ARDS-a.

ECMO se ponovno našao u središtu zbivanja pojavom virusne pneumonije uzrokovane H1N1 pandemijskim virusom i ARDS-a kada su objavljeni rezultati liječenja tijekom pandemije u Australiji i Novom Zelandu [2]. Nakon toga objavljena je i dugo očekivana CESAR studija koja je usprkos nekim nedostacima dokazala da u teškom ARDS-u liječenje ECMO podrškom ima statistički značajno bolji ishod od konvencionalne mehaničke ventilacije [3]. Objavom ove dvije studije ECMO je etabliran kao metoda liječenja najtežih oblika ARDS-a. Najveće prednosti ECMO postupka pred konvencionalnom mehaničkom ventilacijom su: mogućnost potpune zamjene plućne funkcije i brži oporavak pluća zbog izbjegavanja oštećenja pluća samom mehaničkom ventilacijom (najniži pO_2/FiO_2 omjer koji smo zabilježili bio je 29,8 uz optimizaciju konvencionalne mehaničke ventilacije; ta je bolesnica nakon devet dana ECMO potpore preživjela i otpuštena je zdrava iz bolnice).

Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" (Zavod) počeo je provoditi VV ECMO tijekom pandemije H1N1 influence 2009. godine. Nakon višegodišnjeg iskustva i prepoznate stručnosti, Zavod je u listopadu 2013. postao Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za izvantjelesnu oksigenaciju akutno respiratorno ugroženih bolesnika. Svrha ovog rada je prikazati rezultate liječenja naših bolesnika s ARDS-om primjenom VV ECMO postupka.

Metode

U istraživanje su bili uključeni svi bolesnici koji su u Zavodu liječeni VV ECMO postupkom zbog ARDS-a u razdoblju od listopada 2009. do prosinca 2013. godine.

Indikacije za ECMO su bile vođene ELSO (engl. *Extracorporeal Life Support Organisation*) smjernicama: $pO_2/FiO_2 < 80$, Murray skor 3–4 i/ili refraktorna hiperkapnija sa $pH < 7,2$. Svi ECMO postupci izvodili su se u VV modalitetu, a bolesnici su kanilirani perkutanom tehnikom, femoro-femoralnim ili femoro-jugularnim pristupom. Heparinizacija je vođena prema ciljanim vrijednostima ACT (engl. *activated clotting time*) od oko 180 sekundi.

U slučaju akutne renalne insuficijencije ili potrebe za održavanjem optimalne bilance tekućina provođeno je i

kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije (CRRT, engl. *continuous renal replacement therapy*).

ECMO protok je reguliran tako da se postigne saturacija hemoglobina kisikom od 90 %, normokarbija i uredne vrijednosti laktata.

Parametri mehaničke ventilacije tijekom ECMO postupka su poštediti, uz tlačno kontroliranu ventilaciju s vršnim tlakom do 25 cm H₂O uz frakciju inspiriranog kisika od 21 % te tlak na kraju ekspirija od oko 8 cm H₂O kako bi se alveole držale otvorenim. Tijekom postupka bolesnici su bili sedirani infuzijom midazolama, analgezija je provedena infuzijom fentanila, a po potrebi je provedena i mišićna relaksacija vekuronijem.

Podaci su prikupljeni prospektivno iz vlastite baze podataka.

Statistička obrada. Kontinuirane varijable su prikazane kao medijan te 25 i 75 percentila, a kategoričke kao postoci i frekvencije. Univarijatna analiza za uvrđivanje statističke značajnosti je provedena Fisherovim dvosmjernim egzaktnim testom za kategorijske i Mann-Whitney testom za kontinuirane varijable. P-vrijednosti manje od 0,05 su interpretirane kao statistički značajne. Za statističku analizu korišten je SAS software for Windows, verzija 9.3. (SAS Institute Inc.).

Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 27 bolesnika od kojih je 17 imalo primarnu virusnu pneumoniju uzrokovanu pandemijskim H1N1 sojem virusa influence, a ostali su imali ARDS različite etiologije (2/10 su imala legionarsku bolest, 2/10 pneumokoknu pneumoniju, 1/10 pneumoniju uzrokovanu Pseudomonasom, 1/10 eozinofilni pneumonitis, 1/10 pneumoniju uzrokovanu adenovirusom, 1/10 stafilokoknu sepsu, dok je u ostalih etiologija ostala nepoznata).

Dodatnih pet bolesnika je liječeno VV ECMO postupkom zbog respiratorne insuficijencije, ali zbog duljine trajanja bolesti prije primjene ECMO nisu zadovoljili kriterij ARDS-a te su isključeni iz istraživanja. To su bila dva bolesnika sa pneumocistis-pneumonijom i uznapredovalom HIV bolesti, jedna bolesnica s Goodpasturovim sindromom, jedan bolesnik s bleomicinskim plućima i jedan bolesnik s nepoznatom intersticijskom plućnom bolesti refrakternom na steroide. Indikativno, tih pet bolesnika je imalo smrtni ishod, prvenstveno zbog komplikacija prolongiranog ECMO postupka (najčešće septični šok) uslijed izostanka oporavka plućne funkcije.

Uzroci smrti u naših bolesnika su bili: cerebralna hemoragija, septični šok, plućna embolija te multiorgansko zatajenje neutvrđene etiologije.

U Tablici 1. su prikazane demografske i kliničke varijable bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom

Tablica 1. Univarijatna analiza demografskih i kliničkih varijabli bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom influence u odnosu na smrtni ishod**Table 1.** Univariate analysis of demographic and clinical variables in patients with ARDS caused by H1N1 influenza virus compared to fatal outcome

	Preživjeli/Survived N = 11	Umrli/Died N = 6	<i>p</i>
Dob (godine)	43,0 (33,0–54,0)	45 (28,3–59,0)	0,96 ^a
Spol			0,60 ^b
ženski	4/11 (36 %)	1/6 (16,7 %)	
muški	7/11 (64 %)	5/6 (83,3 %)	
APACHE II ^c	21,0 (14,0 – 24,0)	22,0 (18,5 – 26,3)	0,59 ^a
Oksigenacijski indeks ^d	40,2 (32,8 – 52,8)	43,0 (34,9 – 55,8)	0,81 ^a
pO ₂ /FiO ₂	58,4 (47,0 – 74,2)	54,7 (41,5 – 62,8)	0,52 ^a
Murray skor	3,3 (3,0 – 3,5)	3,4 (3,2 – 3,8)	0,46 ^a
Trajanje mehaničke ventilacije pred ECMO (dani)	1,0 (1,0 – 2,0)	2,5 (1,0 – 4,0)	0,35 ^a
Indeks tjelesne mase	31,1 (27,1 – 40,1)	28,4 (25,6 – 33,0)	0,35 ^a
ECMO trajanje (sati)	168,0 (144,0 – 216,0)	384,0 (192,0 – 522,0)	0,01^a
Hemoliza ^e	2/11 (18 %)	5/6 (83 %)	0,03^b
Nozokomijalna sepsa	4/11 (36 %)	4/6 (66 %)	0,33 ^b
CRRT ^f	7/11 (64 %)	5/6 (83 %)	0,60 ^b

^a Mann-Whitney test; ^b Fisherov dvosmjerni egzaktan test; ^c Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; ^d FiO₂ × srednji tlak u dišnim putevima/pO₂; ^e slobodni hemoglobin > 50 mg/dL; ^f kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija
Podaci su prikazani u postocima i frekvencijama te kao medijan s 25-tom i 75-tom percentilom.

Tablica 2. Osnovne demografske i kliničke varijable te ishod bolesnika obzirom na etiologiju ARDS-a**Table 2.** Basic demographic and clinical variables and disease outcome in patients with regards to ARDS etiology

	ARDS uzrokovan H1N1 influencom / ARDS caused by H1N1 influenza N = 17	ARDS uzrokovan ostalim uzrocima/ARDS caused by other conditions N = 11	<i>p</i>
Dob (godine)	43,0 (33,0 – 56,0)	42,5 (28,0 – 61,5)	0,98 ^a
Spol			0,69 ^b
ženski	5/17 (29 %)	3/11 (27 %)	
muški	12/17 (71 %)	8/11 (73 %)	
Smrtnost	6/17 (35 %)	5/11 (45 %)	0,70
APACHE II ^c	21,0 (14,5 – 23,8)	23,0 (19,0 – 32,8)	0,17
Oksigenacijski indeks ^d	40,5 (34,5 – 51,4)	35,1 (32,4 – 39,2)	0,07
pO ₂ /FiO ₂	58,0 (46,9 – 63,5)	63,0 (52,7 – 79,7)	0,17
Murray skor	3,3 (3,1 – 3,6)	3,3 (3,2 – 3,6)	0,98
Trajanje mehaničke ventilacije pred ECMO (dani)	2,0 (1,0 – 3,0)	2,0 (1,0 – 3,3)	0,57
Indeks tjelesne mase	31,1 (26,2 – 34,6)	24,1 (20,9 – 26,3)	<0,001
ECMO trajanje (sati)	192,0 (156,0 – 333,0)	192,0 (81,8 – 450,0)	0,86
Hemoliza ^e	7/17 (41 %)	8/11 (73 %)	0,14
Nozokomijalna sepsa	8/17 (47 %)	7/11 (64 %)	0,46
CRRT ^f	12/17 (64 %)	7/11 (64 %)	1,00
Šok kod prijema	0/17 (0 %)	5/11 (45 %)	0,004

^a Mann-Whitney test; ^b Fisherov dvosmjerni egzaktan test; ^c Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; ^d FiO₂ × srednji tlak u dišnim putevima/pO₂; ^e slobodni hemoglobin > 50 mg/dL; ^f kontinuirana nadomjesna bubrežna terapija
Podaci su prikazani u postocima i frekvencijama te kao medijan s 25-tom i 75-tom percentilom.

influenca te univarijantnom analizom u odnosu na ishod bolesti. U Tablici 2. prikazana je usporedba demografskih i kliničkih varijabli te ishoda ARDS-a ovisno o tome je li se radilo o influenci uzrokovanj H1N1 virusom ili nekoj drugoj etiologiji bolesti.

Iz prikazanih podataka je vidljivo da su bolesnici bili mladi: medijan dobi iznosio je 43 (raspon 17 – 74) godina. Zanimljivo je primijetiti da u bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom influenza težina oštećenja plućne funkcije, ali ni indeks tjelesne mase prije primjene ECMO, nije imala utjecaja na ishod liječenja. Kod preživjelih bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom influenza ECMO je trajao statistički značajno kraće. To govori u prilog tome da u bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom influenza kod kojih je potreba za ECMO potporom trajala dulje od 10 dana treba tragati za nekim novonastalim stanjem koje oštećuje plućnu funkciju (nozokomijalna sepsa i pneumonija, transfuzijom inducirano oštećenje pluća, mikroembolije pluća, itd.). Moguće je također da kod nekih bolesnika jednostavno ARDS uzrokovan H1N1 virusom influenza traje dulje te im ne možemo dati dovoljno vremena za oporavak, ali i da kod njih neka od komplikacija samog postupka dovodi do smrtnog ishoda. Interesantno je da mikrobiološki potvrđena nozokomijalna sepsa nije imala učinka na povećanu smrtnost. To se može dvojako objasniti: prema protokolu mi smo svakodnevno vadili dva puta nadzorne hemokulture što znači da smo unutar otprilike 12 sati imali potvrdu bakterijemije i promptno dali antimikrobnu terapiju ili da je broj bolesnika bio premalen da bi se pokazala statistička značajnost.

Potvrđeno je da hemoliza značajno doprinosi smrtnosti što je u skladu s ranijim opservacijama te posljedično zahtijeva reakciju [4]. Kako je hemoliza najčešće uzrokovana trombom u ECMO krugu, potrebno je zamijeniti ili cijeli krug ili neki njegov dio (najčešće centrifugalnu pumpu ili oksigenator).

Usporedbom bolesnika s ARDS-om uzrokovanim H1N1 virusom influenza i ostalih bolesnika s ARDS-om nije nađeno statistički značajnih razlika, osim u indeksu tjelesne mase i prisutnosti šoka kod prijema. U PRESERVE studiji koja je utvrdila varijable povezane s nepovoljnim ishodom kod respiratorne ECMO potpore nađeno je da viši indeks tjelesne mase povećava izgled za povoljan ishod [5] tako da je naša opservacija donekle u skladu s tom spoznajom. Obzirom da je većina naših bolesnika s ARDS-om koji nije bio inducirana s H1N1 virusom influenza imala bakterijsku etiologiju, logično je da su imali i višu incidenciju šoka kod prijema.

CRRT je bilo potrebno primijeniti u ukupno 64 % naših bolesnika, ili zbog akutne renalne insuficijencije ili kako bi se bilanca tekućine držala optimalnom i tako omogućilo što brže skidanje s ECMO potpore.

Rasprava

Prikazani rezultati našeg Referentnog centra za izvan-tjelesnu oksigenaciju akutno respiratorno ugroženih bolesnika su u skladu s ostalim svjetskim centrima i ishodima iz ELSO registra. Taj registar sadrži preko 5 000 bolesnika koji su zahtijevali ECMO zbog respiratorne potpore uz smrtnost od 56 %.

Obzirom na napredak tehnologije i intenzivne medicine, danas se ECMO etablirao kao standard u liječenju teškog ARDS-a. Kako su objektivno potrebe za takvom vrstom respiratorne potpore male izvan pandemijskog razdoblja (2 – 3 bolesnika na 1 000 000 stanovnika) potrebno je razviti mali broj centara (za cijelu Hrvatsku dostatan je jedan centar) uz dobro organizirani transport bolesnika. Jedino na taj način se može steći dostatno iskustvo u provođenju ECMO postupka u ovoj indikaciji.

Glavni nedostatak ovog istraživanja je mali ukupni broj bolesnika. Međutim, ipak se može zaključiti da smo potvrdili ranija istraživanja u nekoliko segmenata. Prvo, težina oštećenja plućne funkcije prije primjene ECMO nije bila povezana s mortalitetom, što je i logično jer smrtnost ipak vjerojatno najviše ovisi o mogućnosti etiološkog liječenja, stručnosti te iskustvu u provođenju samog postupka [6]. Drugo, hemoliza ima velik utjecaj na ishod, što je također logično jer je slobodni hemoglobin izrazito toksičan sam po sebi, a isto tako jer veže NO (engl. *nitric oxide*) sa svim poznatim posljedicama uz povećanje produkcije toksičnih kisikovih radikala. Spomenuti patofiziološki mehanizmi mogu dovesti do multiorganske disfunkcije i zatajenja te posljedično lošijeg ishoda [7].

Dodatna vrijednost ovog istraživanja leži u činjenici da ono upotpunjava dokaze o učinkovitosti ECMO postupka u liječenju ARDS-a. Tim više što je svaki dokaz dobrodošao, budući je zapravo nemoguće organizirati randomiziranu studiju. Naime, nije etično uskratiti ECMO perzistentno hipoksemičnom bolesniku time što je randomiziran u skupinu koja se liječi konvencionalnom mehaničkom ventilacijom. Pogotovo, jer dokazi govore da upravo takvi bolesnici od ECMO postupka imaju najviše koristi [8].

Uz naše bolesnike koji su zahtijevali VV ECMO, imali smo i četiri bolesnika koje smo liječili i VA ECMO modalitetom: tri zbog masivne plućne embolije i jednog zbog teškog miokarditisa uzrokovanog H1N1 virusom. Dvije bolesnice su preživjele plućnu emboliju, a jedan bolesnik s plućnom embolijom i bolesnik s miokarditisom su preminuli. Osim toga, sedam bolesnika je zahtijevalo provođenje dva postupka, a dva bolesnika čak i tri. Dakle, naš je Centar ukupno samostalno proveo 43 postupka, tako da možemo reći kako se ECMO u našem Zavodu etablirao i zapravo postao rutinska aktivnost.

Zaključno se može reći kako je zbog dinamike i nepredvidivosti samih infektivnih bolesti, naš Zavod, nakon

uvođenja mehaničke ventilacije u Hrvatsku 1946. godine zbog epidemije poliomijelitisa, ponovno dobio priliku u našu zemlju primijeniti pionirski poduhvat uvođenjem VV ECMO podrške u liječenju ARDS-a, ovaj put zbog pandemijskog H1N1 virusa influence. Zbog te se činjenice u Hrvatskoj nepovratno poboljšala kvaliteta zdravstvene zaštite oboljelih od najtežih oblika ARDS-a.

Zahvala

Autori zahvaljuju svim djelatnicima Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu na neprocjenjivom entuzijazmu bez kojega liječenje izvantjelesnom oksigenacijom u našoj Klinici ne bi zaživjelo. Posebna zahvala djelatnicima koji su neposredno brinuli za bolesnike na izvantjelesnoj oksigenaciji: Mirjani Vranjican, Ines Filko, Anici Jasenko, Tamari Glumpak, Andrei Deduš i Vesni Horvat.

Literatura

- [1] Zapol WM, Snider MT, Hill JD, i sur. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979;242:2193-6.
- [2] Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Davies A, Jones D, Bailey M, i sur. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-95.
- [3] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, i sur. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *CESAR trial collaboration. Lancet* 2009;374:1351-63.
- [4] Gbadegehin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ. Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:589-95.
- [5] Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, i sur. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1704-13.
- [6] Pappalardo F, Pieri M, Greco T, i sur. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med* 2013;39:275-81.
- [7] Kato GJ, Taylor JG 6th. Pleiotropic effects of intravascular haemolysis on vascular homeostasis. *Br J Haematol* 2010;148:690-701.
- [8] Pham T, Combes A, Rozé H, i sur. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276-85.