

# LIJEČENJE AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRES SINDROMA PRIMJENOM VANTJELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA.

---

Ćatipović, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:108936>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristina Čatipović

LIJEČENJE AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRES SINDROMA PRIMJENOM  
VANTJELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM  
CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Kristina Čatipović

LIJEČENJE AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRES SINDROMA PRIMJENOM  
VANTJELESNE MEMBRANSKE OKSIGENACIJE U KLINIČKOM BOLNIČKOM  
CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: prof.dr.sc. Željko Župan, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Alen Protić, dr.med.

2. prof.dr.sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr.med.

3. prof.dr.sc. Igor Medved, dr.med.

Rad sadrži 40 stranica, 12 slika, 3 tablice, 31 literaturnih navoda.

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1. Akutni respiracijski distres sindrom .....	1
1.1.1. Povijest .....	1
1.1.2. Berlinska definicija .....	4
1.1.3. Epidemiologija.....	5
1.1.4. Rizični čimbenici.....	6
1.1.5. Patofiziologija .....	6
1.1.6. Klinička slika i dijagnoza .....	7
1.1.7. Liječenje.....	8
1.2. Vantjelesna membranska oksigenacija .....	10
1.2.1. Princip funkcioniranja, modaliteti i indikacije za ECMO potporu .....	10
1.2.2. Kontraindikacije ECMO potpore .....	16
2. Svrha rada .....	18
3. Ispitanici i postupci .....	19
4. Rezultati.....	20
4.1. Karakteristike ispitanika.....	20
4.2. Dijagnoza i liječenje.....	22
4.3. Razvoj komplikacija i ishod liječenja.....	24
5. Rasprava .....	30
6. Zaključci.....	32
Sažetak.....	33
Summary .....	34
Literatura .....	35
Životopis .....	40

## **Popis skraćenica i akronima**

AECC- engl. American – European Consensus Conference

ALI- engl. acute lung injury; akutna ozljeda pluća

ARDS- engl. Acute Respiratory Distres Syndrome; akutni respiracijski distres sindrom

ATS- engl. American Thoracic Society

CO<sub>2</sub>- ugljikov dioksid

COPD- engl. Chronic obstructive pulmonary disease; kronična opstruktivna plućna bolest

ECLS- engl. extracorporeal life support; vantjelesna životna potpora

ECMO- engl. extracorporeal membrane oxygenation; vantjelesna membranska oksigenacija

ELSO- engl. Extracorporeal Life Support Organization

ESICM- engl. European Society of Intensive Care Medicine

FiO<sub>2</sub>- engl. fraction of inspired oxygen; koncentracija kisika u udahnutom volumenu

ICU- engl. Intensive care unit

IRDS- engl. Infant Respiratory Distress Syndrome; respiracijski distres sindrom novorođenčadi

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

LIP- engl. lower inflection point

MOF- engl. Multiple Organ Failure

NETS- engl. neutrophil extracellular traps

NIH- engl. National Institutes of Health

NIV- engl. noninvasive ventilation

PaO<sub>2</sub>- engl. partial pressure of oxygen

PEEP- engl. positive end-expiratory pressure; pozitivni tlak na kraju izdisaja

Pplateau- maksimalan tlak

PV curve- engl. pressure volume curve

SAPS II- engl. Simplified Acute Physiology Score II

SOFA- engl. sequential organ failure assessment score

VAD- engl. ventricular assist device

VILI- eng. ventilation induced lung injury

VT- engl. tidal volume

VA ECMO- engl. venoarterial extracorporeal membrane oxygenation

VV ECMO- engl. venovenous extracorporeal membrane oxygenation

VAV ECMO- engl. venoarterialvenous extracorporeal membrane oxygenation

***Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Željku Župan na dostupnosti i pomoći u izradi diplomskog rada.***

***Zahvaljujem se i voditeljici perfuzije Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Noris Buškulić, bacc.med.techn, na pomoći i ljubaznosti prilikom sakupljanja podataka nužnih za izradu ovog rada.***

***Veliko hvala mojim roditeljima, bratu i svim prijateljima na neizmjernoj podršci, ljubavi i razumijevanju tijekom svih godina studiranja, učinili ste moje studentske dane predivnima.***

***I na kraju, posebnu zahvalu i sjećanje upućujem svom ocu koji nas je napustio prije nego što je ovaj rad ugledao svjetlo dana.***



# 1. Uvod

## 1.1. Akutni respiracijski distres sindrom

### 1.1.1. Povijest

Prvi znanstveni zapis ovog rijetkog sindroma potječe iz vremena izuma stetoskopa. René Laennec u svom djelu "Rasprava o bolestima prsnog koša" (izvorno: *"Treatise on Diseases of the Chest"*) objavljenog 1821. godine opisuje smrtonosni plućni edem, u odsustvu preegzistentnog srčanog zatajivanja, kojeg naziva "idiopatska anasarka pluća" (1). Za vrijeme Prvog svjetskog rata, liječeći ranjene vojnike, liječnici su ovaj sindrom označavali različitim terminima kao "*šok pluća*", "*bijela pluća*" (zbog izgleda rendgenske snimke grudnog koša), "*mokra pluća*" (prisutnost bilo koje forme tekućine u donjim dišnim putovima; krv, sluz, serum), "*posttraumatski masivan plućni kolaps*". Poznat je i povijesni naziv "*Da Nang pluća*", nazvan po istoimenom vijetnamskom gradu Da Nang, u čijem je bolničkom centru tijekom Vijetnamskog rata liječeno mnogo slučajeva ovog sindroma. Naziv ovog kliničkog entiteta akutni respiracijski distres sindrom (engl. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) i njegov akronim ARDS, kojeg i danas koristimo, prvi put se spominje tek 1967. godine u članku objavljenog u poznatom britanskom medicinskom časopisu *Lancet* čiji su autori četvorica američkih znanstvenika Ashbaugh, Bigelow, Petty i Levine. Autori opisuju akutni početak dispneje sa tahipnejom, hipoksemiju otpornu na terapiju kisikom, gubitak plućnog komplajensa unatoč primjeni stimulansa i jasne alveolarne infiltracije difuznog tipa na rendgenu pluća, kod dvanaest pacijenata šarolikog spektra ozljeda uključujući aspiraciju želučanog sadržaja, tupu traumu, sepsu i utapanje. Zbog sličnosti naziva entiteta sa prethodno opisanim respiracijskim distres sindromom u novorođenčadi (engl. Infant Respiratory Distress

Syndrome, IRDS), Ashbaugh i Petty u članku iz 1971.godine mijenjaju prvu riječ naziva s ciljem razlikovanja tih sindroma, pa se tako entitet preimenuje u adultni respiracijski distress sindrom (engl. Adult Respiratory Distress Syndrome), odnosno respiracijski distress sindrom u odraslih (2-6). Iako su Ashbaugh i Petty pružili detaljan opis kliničkih obilježja ARDS-a, nedostajali su formalni kriteriji za uspješno prepoznavanje oboljelih. Nedugo nakon, Murray i suradnici 1988. godine predlažu kvantitativni pristup za preciznije definiranje sindroma. Njihova trodjelna proširena definicija objedinjuje kroničnost bolesti, težinu ozljede pluća i uzrok koji je doveo do plućne ozljede. Murray i suradnici sjedinjuju četiri patofiziološke komponente u bodovni sustav za vrednovanje težine oštećenja pluća (slika 1), od kojih je svaka komponenta prema ozbiljnosti ozljede bodovana od 0 do 4. Zbrajajući vrijednost pojedine komponente i podijelivši zbroj sa četiri (što predstavlja broj uračunatih komponenti), dobivamo konačnu Murray vrijednost. Interpretacija dobivene vrijednosti: 0 – nema ozljede pluća, 1-2.5 – blaga do umjerena ozljeda pluća, >2.5 prisutnost ARDS-a.

Variable	Score				
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (on 100% oxygen) in mm Hg	≥300	225-299	175-224	100-174	<100
CXR (quadrant)	Normal	1	2	3	4
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	≤5	6-8	9-11	12-14	≥15
Compliance (mL/cm H <sub>2</sub> O)	≥80	60-79	40-59	20-39	≤19

Abbreviations: CXR = chest X-ray; FiO<sub>2</sub> = fraction of inspired oxygen; PaO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen; PEEP = positive end-expiratory pressure

Slika 1. Murray bodovni sustav za vrednovanje težine ozljede pluća. (preuzeto iz Wing Yiu Ng G, Yuen JH, Sin KC. Review article: Clinical use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Hong Kong Med J 2017 Apr;23(2):168–76.)

[Internet] objavljeno 17.5.2017. [Preuzeto 3.6.2020.] Dostupno na <https://www.hkmj.org/system/files/hkmj166070.pdf> (7).

Definiciju koju su ponudili Murray i suradnici, Američko–europska konferencija o konsenzusu (engl. American – European Consensus Conference, AECC) za ARDS revidira i pojednostavljuje 1994. godine isključivanjem vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju izdisaja (engl. positive end-expiratory pressure, PEEP) i mjere plućnog komplajensa iz kriterija, te snižavanjem kriterija za slikovnu RTG pretragu pluća na samo prisutnost bilateralnih opacifikacija. Tim kriterijima koje je postavila AECC, s ciljem boljeg vrednovanja ozbiljnosti oštećenja pluća, konačno je razlučena akutna ozljeda pluća (engl. acute lung injury, ALI) od ARDS-a (slika 2.) koji je podskupina ALI bolesnika s ozbiljnijim narušenjem oksigenacije (6).

#### **Criteria for ALI**

Acute in onset

Oxygenation: A partial pressure of arterial oxygen to fractional inspired oxygen concentration ratio < 300 mm per Hg (regardless of PEEP)

Bilateral pulmonary infiltrates on chest radiograph

Pulmonary artery wedge pressure < 18 mm per Hg or no clinical evidence of left atrial hypertension

#### **Criteria for ARDS**

Acute in onset

Oxygenation: A partial pressure of arterial oxygen to fractional inspired oxygen concentration ratio < 200 mm per Hg (regardless of PEEP)

Bilateral pulmonary infiltrates on chest radiograph

Pulmonary artery wedge pressure < 18 mm per Hg or no clinical evidence of left atrial hypertension

---

*ALI = acute lung injury; ARDS = acute respiratory distress syndrome; PEEP = positive end-expiratory pressure.*

Slika 2. Kriteriji za ALI i ARDS. (preuzeto iz Udobi KF, Childs ED, Touijer K. Review article: Acute Respiratory Distress Syndrome. American Family Physician 2003 Jan15;67(2):315-322). [Preuzeto 3.6.2020.] Dostupno na <https://www.aafp.org/afp/2003/0115/p315.html> (8)

### 1.1.2. Berlinska definicija

Skup stručnjaka sazvanih 2011. godine, na inicijativu Europskog društva za intenzivnu medicinu (engl. European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) uz Američko torakalno društvo (engl. American Thoracic Society, ATS), predložilo je Berlinsku definiciju koja je objavljena 2013. godine i aktualna još uvijek. Posljednja definicija kategorizira ozbiljnost ARDS u tri stupnja prema omjeru parcijalnog tlaka kisika (engl. partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) i koncentracije kisika u udahnutom volumenu (engl. fraction of inspired oxygen, FiO<sub>2</sub>) (slika 3). Stupnjevanje ujedno označava povećanje smrtnosti (9).

ARDS Severity	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> *	Mortality**
Mild	200 – 300	27%
Moderate	100 – 200	32%
Severe	< 100	45%

\*on PEEP 5+; \*\*observed in cohort

Slika 3. Stupnjevanje ozbiljnosti ARDS-a prema Berlinskoj definiciji iz 2013.godine. (preuzeto iz Nickson C. Acute Respiratory Distress Syndrome Definitions. Life in fast line. [Internet] last update April 26, 2020.) [Preuzeto 4.6.2020.] Dostupno na <https://litfl.com/acute-respiratory-distress-syndrome-definitions/> (10).

U Berlinskoj definiciji ARDS je definiran akutnim početkom bolesti unutar sedam dana ili pogoršanjem respiratornih simptoma udruženog sa akutnom hipoksemijom ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg) kod ventiliranih pacijenata sa PEEP vrijednosti od najmanje 5 cmH<sub>2</sub>O i obostranim zasjenjenima RTG snimke pluća koje nije u korelaciji sa srčanim zatajivanjem kao ni volumnim preopterećenjem (11).

### **1.1.3. Epidemiologija**

Određivanje incidencije ARDS-a bilo je oduvijek problematično za odrediti zbog niza otežavajućih čimbenika. Različito definiranje ARDS-a kroz povijest, kao i širok spektar uzroka oštećenja pluća koji su vodili nastanku ARDS-a, liječnicima su predstavljali izvjestan problem prilikom prepoznavanja kliničke dijagnoze i ujedno administrativnog vođenja slučajeva pa se tako procjenjivala incidencija u rasponu između 7 do 85 slučajeva na 100000 stanovnika. Nacionalni institut za zdravlje (engl. National Institutes of Health, NIH) dao je prvu precizniju procjenu 1977.godine od 75 slučajeva na 100000 stanovnika. Nakon toga niz studija objavljivalo je nižu incidenciju (12). Opsežna prospektivna europska studija zabilježila je 7.1% ARDS slučajeva od svih bolničkih prijema (13). Brojne studije pokazale su da incidencija ARDS-a opada s vremenom što se pripisalo unaprjeđenju Jedinica intenzivnog liječenja (JIL) (engl. Intensive care unit, ICU). Bez obzira na incidenciju, ARDS ostaje vodeći svjetski javnozdravstveni problem liječnika u JIL.

#### **1.1.4. Rizični čimbenici**

Svaki pacijent koji boravi u JIL u određenom je riziku za razvoj ARDS-a. Općenito se ARDS javlja u okruženju predisponirajućih kliničkih rizičnih čimbenika kao što su sistemska upalna bolest nepovezana sa plućima i organsko zatajenje bilo kojeg organa. Rizične čimbenike za razvoj ARDS-a dijelimo na: one koji direktno oštećuju pluća i one koji indirektno oštećuju pluća. Sepsa je najčešći čimbenik koji indirektno oštećuje pluća i procjenjuje se da 30% do 40% pacijenata sa teškom sepsom liječenih u JIL-u razvije ARDS. Od njih, oni kojima je upala pluća septični izvor u nepovoljnijem su položaju u odnosu na bolesnike kojima je septično žarište negdje drugdje u organizmu (abdomen, koža, meko tkivo). U indirektno oštećenja pluća pripadaju opekline, teška trauma i politrauma sa razvojem šoka i potrebom za masivnom transfuzijom krvi (koja se izdvaja kao jedan od rjeđih uzroka ARDS-a, ali suprotno tomu često je potrebna u JIL-u), kontuzija pluća, akutni pankreatitis i drugi. Najčešći rizični čimbenik za ARDS koji direktno oštećuje pluća je pneumonija, bilo da se radi o virusnoj, bakterijskoj, gljivičnoj ili kompleksnoj. Ostali direktni rizični čimbenici općenito su kronične plućne bolesti, aspiracija želučanog sadržaja, masna embolija, zračna embolija ili embolija amnionskom tekućinom, cigaretni dim i drugi zagađivači zraka, kronični ili akutni absus alkohola i droga, starija životna dob, pretilost (12). Pneumonija i sepsa odgovorni su za razvoj ARDS-a u oko 60% slučajeva (14).

#### **1.1.5. Patofiziologija**

Patofiziologija ARDS-a prilično je kompleksna i još uvijek nije razjašnjena u cijelosti. U ranim stadijima bolesti, mikroskopski pogled na plućno tkivo odaje nam

karakterističan izgled plućnog tkiva u vidu difuznog alveolarnog oštećenja ispunjenjem alveolarnog prostora tekućinom bogatom proteinima i infiltracijom neutrofilima. Nježni alveolarni epitel je uništen, a na ogoljele bazalne membrane alveola taloži se hijalin. Alveolarne epitelne stanice tipa II nestaju što za posljedicu ima nedostatak stvaranja surfaktanta. Dolazi do stvaranja mikrotromba. Mikrovaskularni endotel alveolo-kapilarne membrane je oštećen što dovodi do povećanja permeabilnosti kapilara i izljeva plazme i proteina u intersticij i alveole što je uzrok hipoksemije u ranim stadijima ARDS-a i predstavlja osnovnu patofiziologiju ARDS-a. Za razliku od plućnog edema siromašnog proteinima kojeg vidimo prilikom srčanog zatajivanja i akutnog infarkta miokarda, kod ARDS-a karakterističan je plućni edem bogat proteinima. Neutrofili igraju važnu ulogu u upalnom procesu ARDS-a otpuštanjem različitih štetnih proupalnih citokina i kemokina. Novija istraživanja pokazala su da neutrofilne izvanstanične zamke (engl. neutrophil extracellular traps, NETS), sastavljene od DNA i histona, potenciraju imunološki odgovor i time uzrokuju dodatno oštećenje. Nakon opisanog eksudativnog stadija nastupa aktivacija koagulacijske kaskade (pod utjecajem neutrofila) i posljedične fibroproliferativne promjene kojima se pokušava održati arhitektura pluća (12).

#### **1.1.6. Klinička slika i dijagnoza**

Glavni dijagnostički alat ARDS-a je Berlinska definicija. Korištenje invazivnih dijagnostičkih postupaka nije se pokazalo učinkovitim, štoviše veći je rizik od korisnosti prilikom postavljanja dijagnoze. Klinička slika ARDS-a je različita i ovisi o tipu uzroka koji je doveo do oštećenja pluća bilo da se radi o direktnom ili indirektnom uzroku oštećenja (sepsa, upala pluća, trauma ili bilo koji drugi uzrok) (15). ARDS se

klinički očituje kao akutno zatajenje pluća . Bolesnik je u teškoj dispneji koja se naglo javlja i koju pokušava kompenzirati tahipnejom, cijanozi i hipoksemiji koja ne reagira na terapiju kisikom (16). Daljnjim pogoršanjem bolesti u kliničkoj slici vidimo suprasternalne i intrakostalne retrakcije koje nastaju uslijed napora prilikom disanja (15).

### **1.1.7. Liječenje**

Prvenstveno je cilj poboljšati oksigenaciju krvi kako bismo smanjili životno ugrožavajuću hipoksemiju. U početnim stadijima ARDS-a može se koristiti nosna kanila visokog protoka kisika i neinvazivna ventilacija (engl. noninvasive ventilation, NIV) preko maske za usta ili maske koja pokriva cijelo lice. Dakako treba biti pripravan za intubiranje pacijenta i prelazak na mehaničku ventilaciju ukoliko to bude potrebno. Preporuka je mehaničku ventilaciju započeti sa nižim volumenom protoka (engl. tidal volume, VT) od 6mL/kg idealne tjelesne mase i održavati tlak platoa (engl. Plateau pressure, Pplat) na 30 cm H<sub>2</sub>O kako bismo izbjegli jatrogeno oštećenje pluća strojnom ventilacijom (engl. ventilation induced lung injury, VILI). PEEP bi trebao biti 2 cm H<sub>2</sub>O više od vrijednosti donje infleksijske točke (engl. lower inflection point, LIP) na inspiratornom dijelu krivulje tlak-volumen (engl. pressure volume curve, PV curve). LIP je vrijednost tlaka pod kojim su otvorene sve alveole. Podešavanje PEEP-a na navedenu vrijednost održava alveole otvorenima na kraju ekspirija i time sprječavamo nastanak atelektaza. Potrebna je neuromuskularna blokada zbog disinkronije disanja sa strojnom ventilacijom. Cilj je održati PaO<sub>2</sub> i SaO<sub>2</sub> u prihvatljivom rasponu između 60 i 80 mmHg odnosno od 88% do 95%. Svi pacijenti sa teškim ARDS-om stavljaju se u pronacijski položaj, osim onih sa apsolutnim



kontraindikacijama za pronacijski položaj kao što su trauma glave, povećan intrakranijalni tlak, teška hemoptiza, spinalne ozljede, nedavne sternalne operacije i trauma prsnog koša, trudnoća. Nadalje, iznimno je važno zbrinuti inicijalni uzrok koji je doveo do ARDS-a pa je stoga nužno liječiti na primjer podležeću pneumoniju, sepsu, ili kirurški na vrijeme intervenirati ako se pak radi o abdominalnom procesu koji je uzrokovao sepsu ili nekrotičnom plućnom tkivu. Pacijenta je nužno adekvatno hemodinamski i volumno opskrbiti. Nakon brojnih studija, trenutno preporučena strategija je strategija postizanja najmanjeg intravaskularnog volumena koji je dostatan za adekvatnu perfuziju tkiva što možemo kontrolirati mjerenjem dnevne diureze pacijenta, praćenjem perfuzije organa i acidobaznog statusa pomoću monitoriranja centralnog venskog tlaka. Enteralni put standardne nutritivske opskrbe ARDS pacijenata podržan je u odnosu na parenteralni put hranjenja. Također treba paziti i izbjegavati prehranjenost pacijenta. Danas još uvijek neodgovoreno pitanje je koliko rano treba započeti za nutritivskom potporom (12, 17). Kod teških slučajeva ARDS-a sa  $PaO_2/FiO_2$  omjerom manjim od 80 mmHg i/ili kada mehanička ventilacija postane nedostatna i opasna zbog visokih tlakova platoa, u obzir treba uzeti primjenu veno-venske izvantjelesne membranske oksigenacije (engl. venovenous extracorporeal membrane oxygenation, VV ECMO). VV ECMO omogućava ultraprotektivnu ventilaciju, odnosno primjenu drastično nižih tlakova i volumena respiratorom što ima protektivnu ulogu u mogućem nastanku VILI (18).

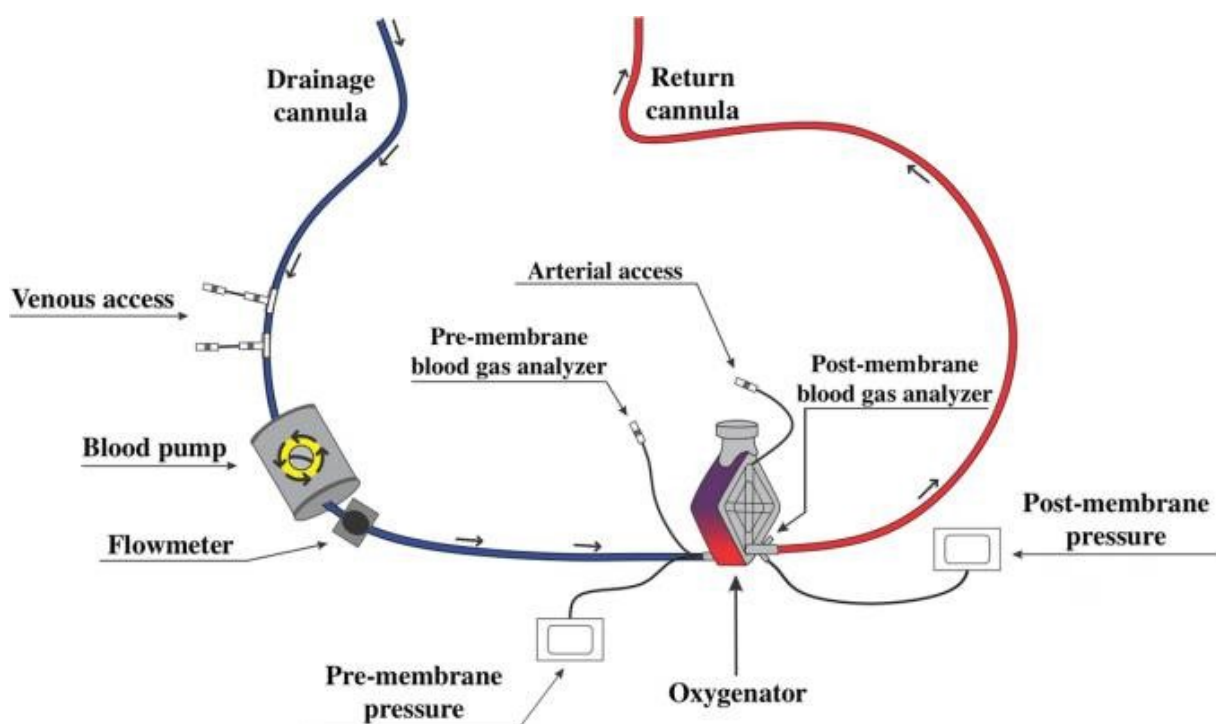
## **1.2. Vantjelesna membranska oksigenacija**

Vantjelesna membranska oksigenacija (engl. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), oblik vantjelesne životne potpore (engl. extracorporeal life support, ECLS), terapija je od životnog značenja u bolesnika kod kojih je nastupilo izolirano ili pak kombinirano srčano i respiratorno zatajivanje. Respiratorni ECMO je termin koji se koristi kada je ECMO indiciran zbog dišnih problema. Svrha ECMO uređaja jest da privremeno osigura adekvatnu respiracijsku i srčanu funkciju bolesnika i spriječi daljnje hipoksičko oštećenje organa dok se inicijalni uzrok koji je doveo do respiratornog i kardiogenog zatajivanja ne ispravi. ECMO je u Svijetu prvi put uspješno primijenjen 1972. godine za liječenje pacijenta sa uznapredovanim teškim ARDS-om. Tijekom vremena, zahvaljujući tehnološkim postignućima ECMO potpora se sve više koristi u Jedinicama intenzivnog liječenja. Unatoč dobrobiti koje nam omogućava, ECMO liječenje je vrlo invazivnog karaktera i nosi niz svojih komplikacija koje potencijalno mogu biti fatalne, stoga postoje stroge indikacije i uvjeti koje bolesnik, kandidat za ECMO potporu, treba zadovoljiti. Organizacija za vantjelesnu životnu potporu (engl. Extracorporeal Life Support Organization, ELSO) daje smjernice za utvrđivanje indikacija i uvjeta prije postavljanja na ECMO potporu (19-24).

### **1.2.1. Princip funkcioniranja, modaliteti i indikacije za ECMO potporu**

ECMO sustav sastoji se od mehaničke crpke, oksigenatora, pristupne i povratne kanile, senzora protoka i tlaka, sustava za zagrijavanje i hlađenje, drenažnog sustava cijevi, i arterijskog i venskog pristupa za dodavanje lijekova ili uzimanje uzoraka krvi iz sustava. Mehanička pumpa crpi vensku krv preko pristupne

kanile postavljene u venski sustav. Putem sustava cijevi venska krv odlazi u membranski oksigenator, koji predstavlja okosnicu ECMO sustava, gdje se odvija obogaćivanje krvi kisikom i odstranjivanje ugljikovog dioksida (CO<sub>2</sub>) iz krvi, odnosno proces oksigenacije i dekarboksilacije. Sustav za zagrijavanje zagrije oksigeniranu krv prije no što se povratnom kanilom vrati u arteriju (VA ECMO) ili venu (VV ECMO) pacijenta ovisno o modalitetu ECMO liječenja (25). Izgled standardnog ECMO sustava prikazan je na slici 4.



Slika 4. Standardni ECMO sustav. (preuzeto iz: Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(3):410-424.14th Oct 2019.) [Preuzeto 8.6.2020.] Dostupno na: <http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-31-3-19> (25).

Glavna podjela ECMO modaliteta jest na veno-venski ECMO (VV ECMO) i veno-arterijski ECMO (VA ECMO). VV i VA ECMO su modaliteti sa dualnom kanilom tj.

sadrže odvodnu i dovodnu kanilu. Postoje i brojne kombinacije glavnih modaliteta kojima je dodana treća ili četvrta kanila kao što su veno-vensko-arterijski (VVA), veno-arterijsko-venski (VAV), veno-vensko-venski (VVV), veno-veno-arterijsko-venski (VVAV) ECMO oblik. Nazivamo ih hibridnim oblicima ECMO potpore i oni su kompleksnije varijante VV I VA ECMO modaliteta.

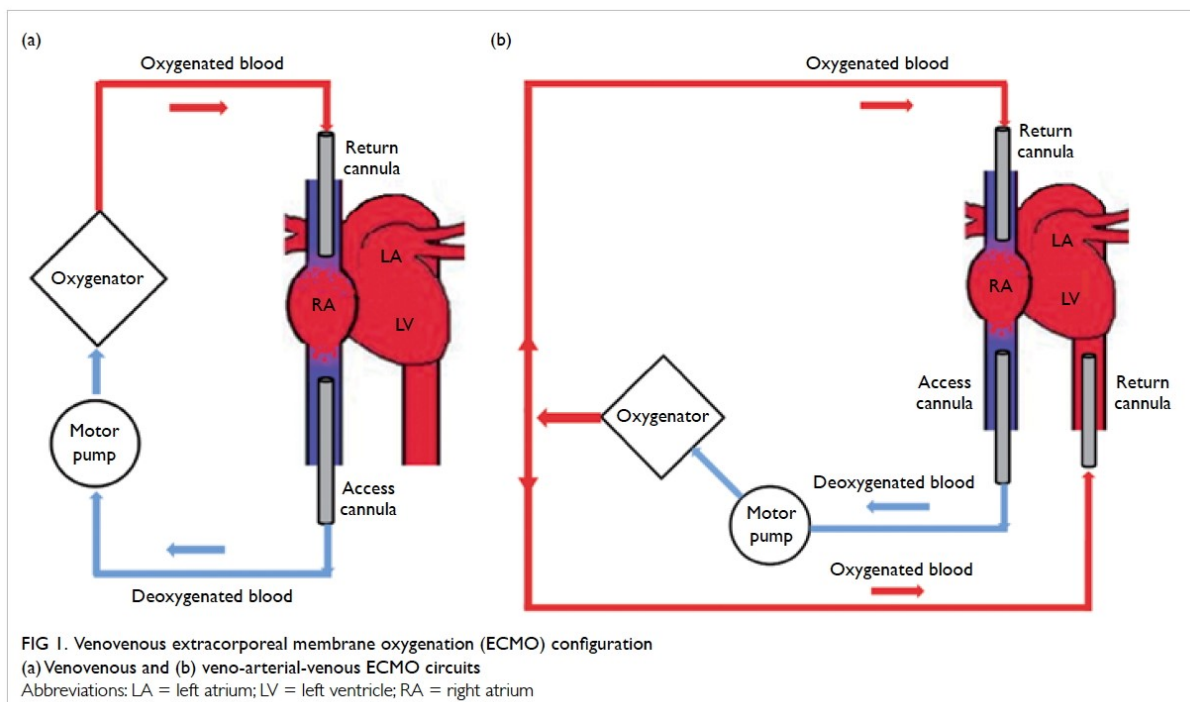
VV ECMO osigurava izmjenu plinova u krvi, ali ne doprinosi srčanoj potpore, stoga se koristi u pacijenata narušene respiracijske funkcije kojima je srčana funkcija uredna što se i ehokardiografski potvrdi, i hemodinamski su stabilni bez inotropne potpore. VV ECMO krug je spojen serijski sa desnim srcem i plućima. U VV ECMO modalitetu postoji metoda koristi femoralnu venu za pristup te se krv crpi iz donje šuplje vene, a jednak volumen nakon reoksigenacije i dekarboksilacije u oksigenatoru vraća se direktno u desnu prekljetku. Postoji i druga metoda VV ECMO kanulacije, a to jest pristup kroz desnu unutarnju jugularnu venu čime se krv crpi direktno iz desne prekljetke, a oksigenizirana krv se vraća istim putem u desnu prekljetku. Korištenjem ove metode, niži je rizik od krvarenja pošto je samo jedna vena punktirana.

VA ECMO, osim što osigurava izmjenu plinova u krvi, doprinosi i srčanom potporom. Koristi se u pacijenata kod kojih je uz zatajenje respiracijske funkcije prisutno i srčano zatajivanje. VA ECMO može se postaviti periferno perkutanim putem ili centralno pomoću kirurške metode. Razlika u odnosu na VV ECMO je ta što reoksigenirana i dekarboksilirana krv ne vraća se u desnu prekljetku već u velike krvne žile prema aorti. Krv se crpi iz desne prekljetke, reoksigenira i dekarboksilizira u membranskom oksigenatoru i vraća se kroz ilijačne arterije prema aorti. Periferni VA ECMO koristi desnu femoralnu venu za pristup u donju šuplju venu, te nakon što venska krv prođe kroz ECMO sustav vraća se u atrijski sustav preko lijeve femoralne arterije. Centralni

tip VA ECMO postavlja pristupnu kanilu direktno u desnu pretklijetku, a povratnu kanilu u uzlazni dio aorte što se postavlja kirurškim putem.

VAV ECMO indiciran je kod pacijenata sa akutnim teškim respiratornim zatajivanjem koji su razvili refraktorni šok uslijed sepse ili infarkta miokarda ili pak pacijenti koji su razvili teško zatajenje lijeve klijetke ili desnog srca uslijed ARDS. Pristupna kanila crpi krvi iz desne pretklijetke, nakon što je krv prošla ECMO sustavom, vraća se natrag podijeljena na dvije putanje- jedna prema aorti, a druga prema desnoj pretklijetci. Time je pokazano da VAV ECMO u biti predstavlja kombinaciju VV i VA ECMO modaliteta i ujedno osigurava istovremeno respiratornu i cirkulatornu potporu.

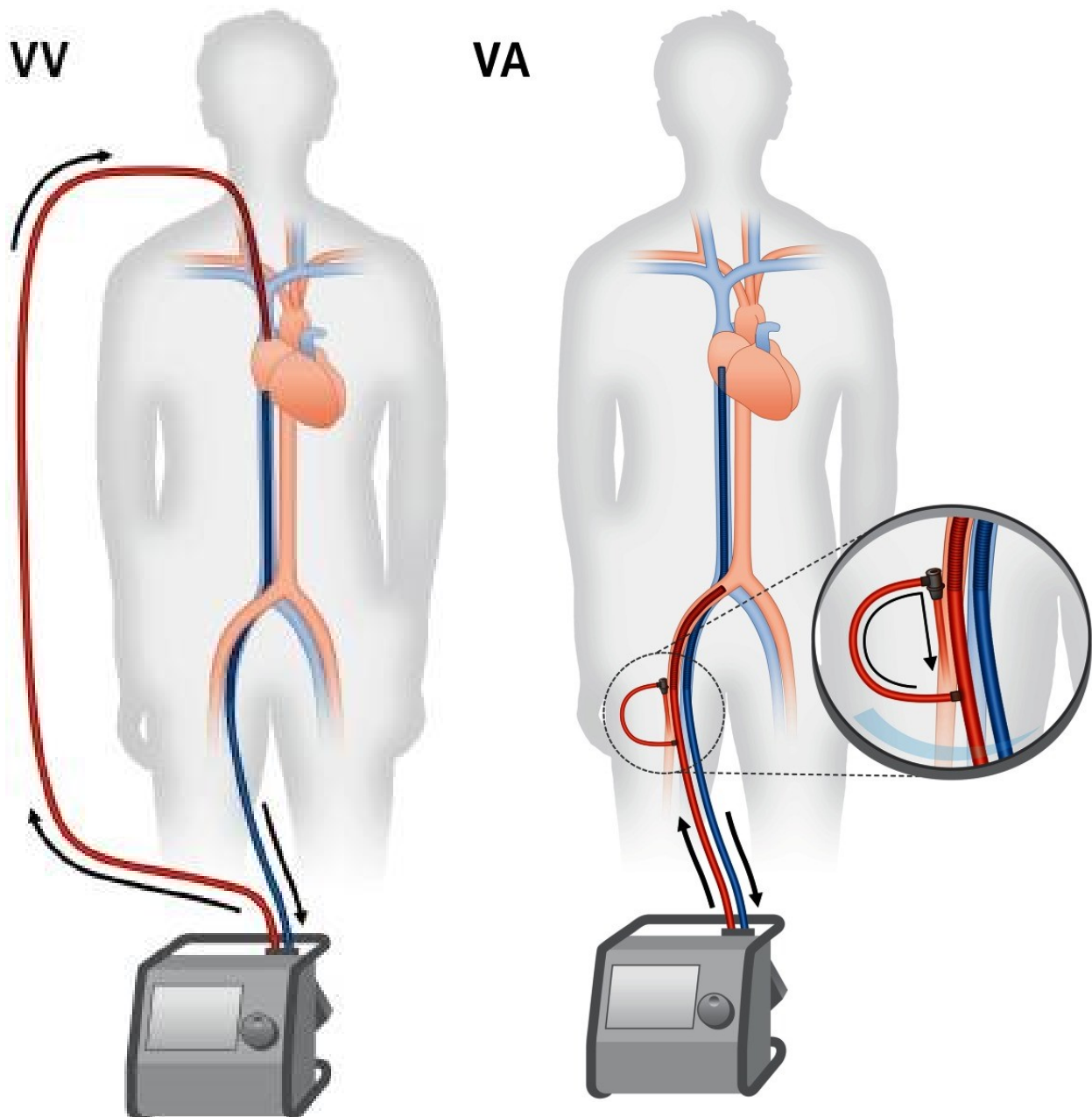
Pristup kanila i shemu pojedinog ECMO modaliteta možemo vidjeti na slici 5 i 6.



Slika 5. Usporedba veno-venskog ECMO (VV) i hibridnog oblika, veno-arterijsko-venski ECMO (VAV). (preuzeto iz: Wing Yiu Ng G, Yuen JH, Sin KC. Review article: Clinical use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Hong Kong Med

J 2017 Apr;23(2):168–76. [Internet] objavljeno 17.5.2017. [Preuzeto 10.6.2020.]

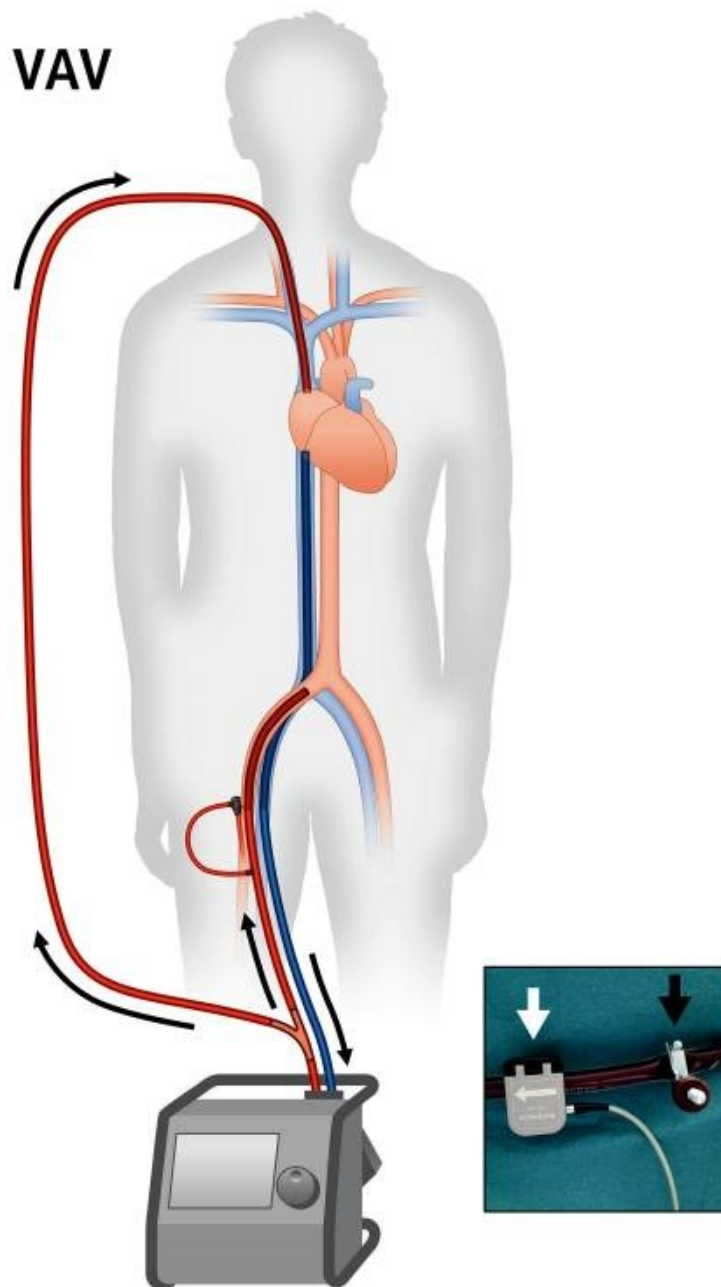
Dostupno na <https://www.hkmj.org/system/files/hkmj166070.pdf> (7).



Slika 6. Veno-venski ECMO (VV) i veno-arterijski ECMO (VA). (preuzeto iz: Napp L. C, Bauersachs J., authors. Triple Cannulation ECMO, Extracorporeal Membrane

Oxygenation - Advances in Therapy. [E-book] Sep 14th 2016. 10.5772/63392.)

Preuzeto 10.6.2020.Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/extracorporeal-membrane-oxygenation-advances-in-therapy/triple-cannulation-ecmo> (20).



Slika 7. Veno-arterijsko- venski ECMO (VAV). (preuzeto iz: Napp L. C, Bauersachs J., authors. Triple Cannulation ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation - Advances in Therapy. [E-book] Sep 14th 2016. 10.5772/63392.) [Preuzeto

10.6.2020.] Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/extracorporeal-membrane-oxygenation-advances-in-therapy/triple-cannulation-ecmo> (20).

ARDS je najčešća indikacija za postavljanje pacijenata na VV ECMO. Međutim, ukoliko pacijent koji ima ARDS razvije i plućnu hipertenziju, sepsu i sepsom uzrokovano kardiogeno oštećenje i aritmije, kandidat je za postavljanje na VA ECMO. Poznato je da ECMO kao izbor liječenja nosi razne komplikacije stoga su potrebne jasne indikacije za postavljanje pacijenta na ECMO potporu. Pacijenti sa ARDS prije postavljanja na VV ECMO potporu, prema smjernicama koje je izdala ELSO, moraju zadovoljiti kriterije: akutna respiratorna bolest reverzibilnog tipa koja ne odgovara na terapiju i životno ugrožava pacijenta, teška hipoksemija sa  $pO_2/FiO_2$  omjerom manjim od 80 mm Hg uz  $FiO_2$  viši od 90%, Murray bodovanje između 3 i 4 tijekom minimalno dva sata, hiperkapnija sa  $PaCO_2$  većim od 80 mm Hg i pH arterijske krvi manji od 7,2 koja se ne može kompenzirati. Prisutnošću ovih kriterija, predviđena smrtnost bolesnika je 80% i bolesnik je kandidat za VV ECMO potporu (17). Uz ARDS, u najčešće indikacije za VV ECMO spada egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, KOPB (engl. Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) i "bridge" prilikom transplantacije pluća. Neke od najčešćih indikacija za VA ECMO su kardiogeni šok postkardiotomijski i zbog akutnog infarkta miokarda ili miokarditisa, akutno dekompenzirano srčano zatajivanje, masivna plućna embolija praćena šokom, "bridge" prilikom transplantacije srca i druge (25-28).

### **1.2.2. Kontraindikacije ECMO potpore**

Apsolutne kontraindikacije za ECMO potporu su: starija životna dob (80 godina i više), ireverzibilno višeorgansko oštećenje, SOFA (engl. sequential organ failure



assessment score, SOFA) zbroj veći od 11, pacijenti koji imaju kontraindikacije za antikoagulatnu terapiju, pacijenti sa srčanim stanjem koje se ne može oporaviti i koji stoga nisu kandidati za transplantaciju srca ili ventrikularni uređaj sa za pomoć srčane cirkulacije (engl. ventricular assist device, VAD), pacijenti sa respiratornim stanjem koje se ne može oporaviti i koji stoga nisu kandidati za transplantaciju pluća, i pacijenti sa diseminiranom malignom bolešću. Relativne kontraindikacije za postavljanje na ECMO potporu su lokalne kožne infekcije na mjestu gdje bi trebalo postaviti kanile, duboka venska tromboza femoralnih vena, teška trauma glave i visok intrakranijalni tlak, pretilost (7,21-23).

## **2. Svrha rada**

Svrha, odnosno cilj ovog diplomskog rada je ispitati ukupno preživljenje bolesnika na ECMO potpori, preživljenje prema tipu ECMO potpore, preživljenje unutar skupine ECMO modaliteta liječenja prema dijagnozi koja je predstavljala indikaciju za priključenje na ECMO liječenje te korelaciju očekivane smrtnosti prema SAPS II bodovnom sustavu sa zabilježenoj smrtnosti po završetku ECMO liječenja. Također, cilj rada je ispitati učestalost komplikacija koje su se javile kod bolesnika liječenih pojedinim ECMO modalitetom i povezanosti učestalosti najčešćih komplikacija sa ishodom preživljenja.

Prema podacima iz literature, smrtnost ARDS je unatoč napretku liječenja još uvijek visoka. Stavljanje ARDS bolesnika na ECMO potporu smanjuje mortalitet ARDS-a te je naposljetku svrha ovog rada ispitati ukupno preživljenje bolesnika liječenih VV tipom ECMO potpore indiciranim zbog isključivo ARDS-a kao inicijalne dijagnoze prilikom prijema u JIL.

### 3. Ispitanici i postupci

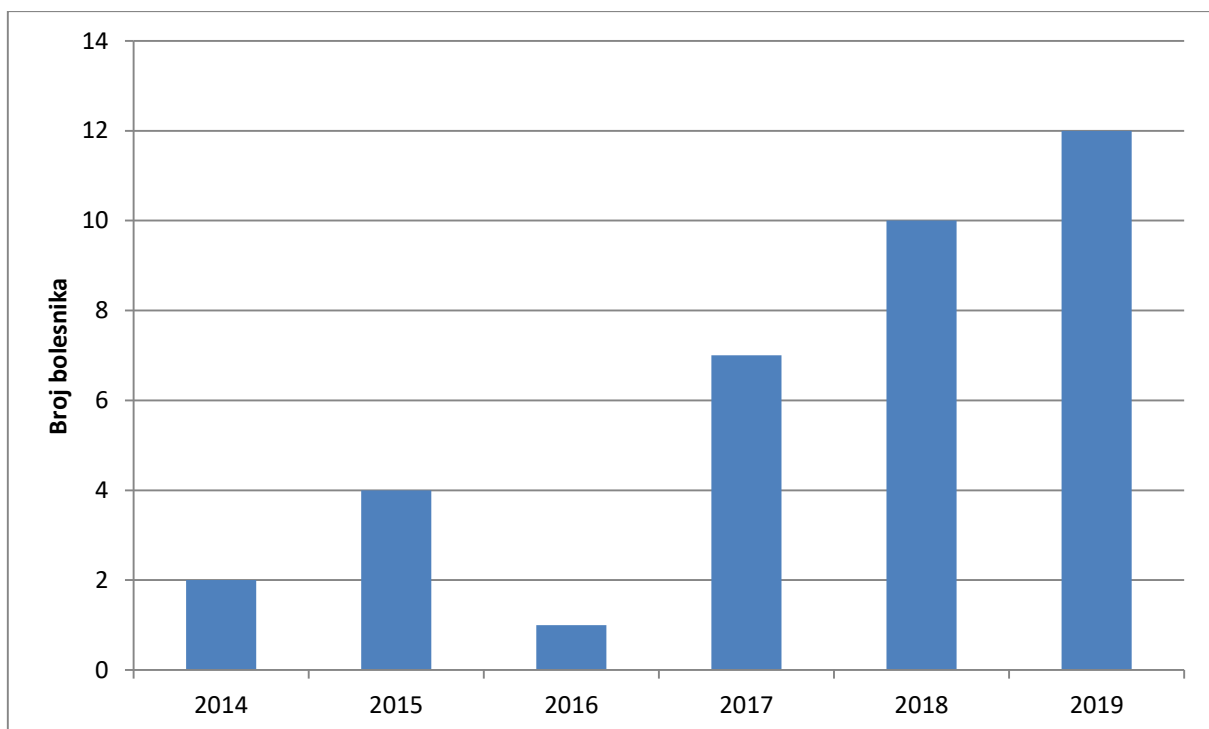
Provedena je retrospektivna analiza bolesnika liječenih VV i hibridnim oblikom VAV ECMO potpore u Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od srpnja 2014. do studenog 2019 (n=36). Podatci su prikupljeni pretraživanjem medicinske dokumentacije bolesnika liječenih na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Bolesnici su postavljeni na VV ECMO potporu ili hibridni oblik prema indikaciji s obzirom na inicijalnu dijagnozu respiratornog zatajivanja, fizikalne i laboratorijske nalaze prilikom dolaska u JIL. Prikupljeni su podatci o učestalosti komplikacija, dužini trajanja ECMO potpore, dužini boravka u JIL-u i dužini boravka u bolnici te mjera ishoda odnosno preživljenje bolesnika. Bolesnici su praćeni do trenutka otpusta iz Kliničkog bolničkog centra Rijeka. U analizu su uzete i demografske osobitosti bolesnika odnosno dob, spol i indeks tjelesne mase.

Podatci korišteni za izradu ovog rada statistički su obrađeni u *SPSS Statistics 23* statističkom programu. Korišteni su podatci deskriptivne statistike, a korelacije podataka su napravljene pomoću Spearmanovog ranga koeficijenta korelacije i Pearson Chi-squared testa. Razina statističke značajnosti je  $p < 0,05$ .

## 4. Rezultati

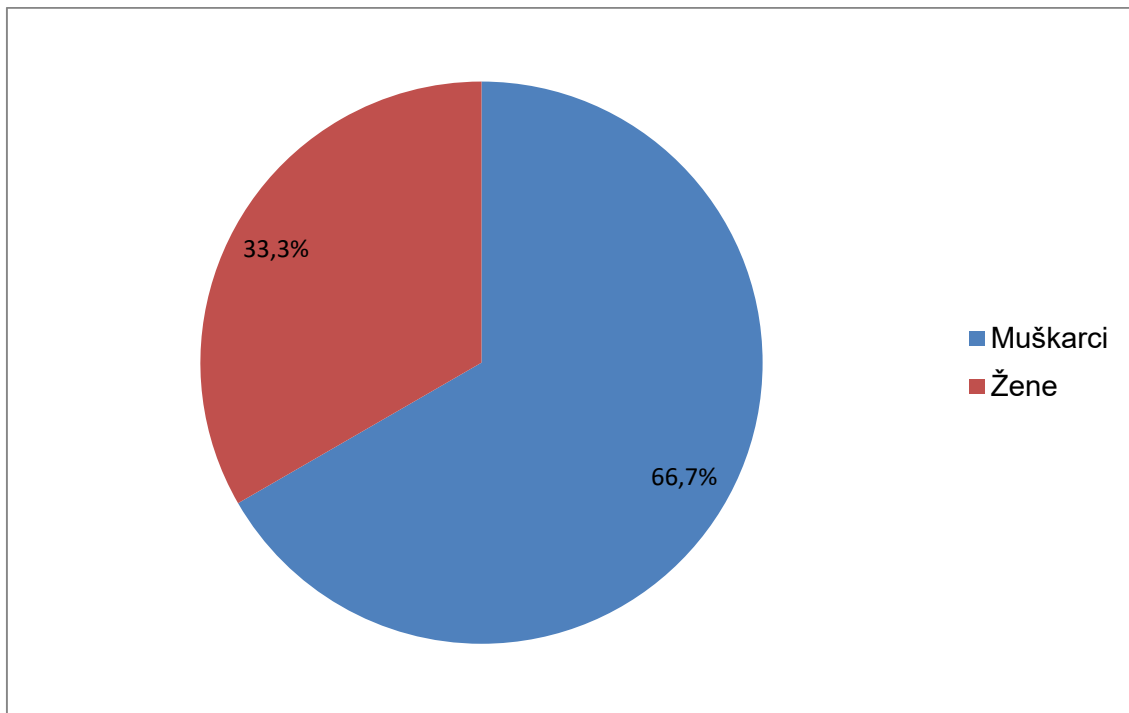
### 4.1. Karakteristike ispitanika

U Kliničkom bolničkom centru Rijeka, VV ECMO potpora kao respiracijski oblik potpore, korištena je prvi put u srpnju 2014.godine. U periodu od 2014. do studenog 2019.godine, do kada je provedeno istraživanje, VV ECMO potporom ili njegovim hibridnim oblikom, VAV ECMO, ukupno je liječeno 36 bolesnika prema različitim indikacijama. Na slici 8 možemo vidjeti upotrebu ovakvog tipa potpore u Jedinici intenzivnog liječenja Kliničkog bolničkog centra Rijeka po godinama navedenog perioda.



Slika 8. Upotreba venovenskog (VV) i venoarterijsko venskog (VAV) modaliteta izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO) po godinama u Jedinici intenzivnog liječenja na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Rijeka u periodu od 2014. do 2019. godine.

Prema spolnoj raspodjeli, od ukupnog broja analiziranih pacijenata (n=36) u navedenom vremenskom razdoblju 2/3 njih bili su muškarci (n=24), a 1/3 ispitanika bile su žene (n=12). Spolna raspodjela analiziranih pacijenata prikazana je na slici 9.



Slika 9. Spolna raspodjela ispitanika liječenih ECMO potporom u Jedinici intenzivnog liječenja na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Rijeka u periodu od 2014. do 2019. godine.

Prosječna starost bolesnika primljenih u JIL na liječenje jest 52,08 godine. Najmlađi pacijent imao je 8 godina, a najstariji 79 godina. Medijan dobi pacijenata je 53 godine. Izračunat je indeks tjelesne mase (BMI) svakog pacijenta prema njegovoj težini i visini zabilježenoj u medicinskoj dokumentaciji. Najniži izračunat BMI iznosio je 18, dok je najviši BMI iznosio 50,8. Prosječan BMI bio je 28,81 s medijanom od 27,8.

## 4.2. Dijagnoza i liječenje

Od ukupno 36 bolesnika, njih 26 (72,2%) liječeno je VV ECMO potporom, dok je hibridnim VAV modalitetom liječeno 6 pacijenta (16.7%). Dva pacijenta konvertirana su sa VA na VAV ECMO modalitet (5,6%) i isto toliko ih je konvertirano sa VV na VAV ECMO modalitet (5,6%).

Prema tablici 1 postavljenoj niže, vidimo da je najčešća dijagnoza koja je predstavljala indikaciju za postavljanje na VV oblik ECMO potpore bio ARDS kojeg je imalo 21 pacijent (80,8%), a zatim ARDS udružen sa politraumom u 3 pacijenta (11,5%). Pacijentima koji su postavljeni na VAV hibridan oblik ECMO potpore, najčešća indikacija za navedeni oblik ECMO potpore bio je ARDS sa kardiogenim šokom koji je dijagnosticiran u 3 pacijenata (30%).

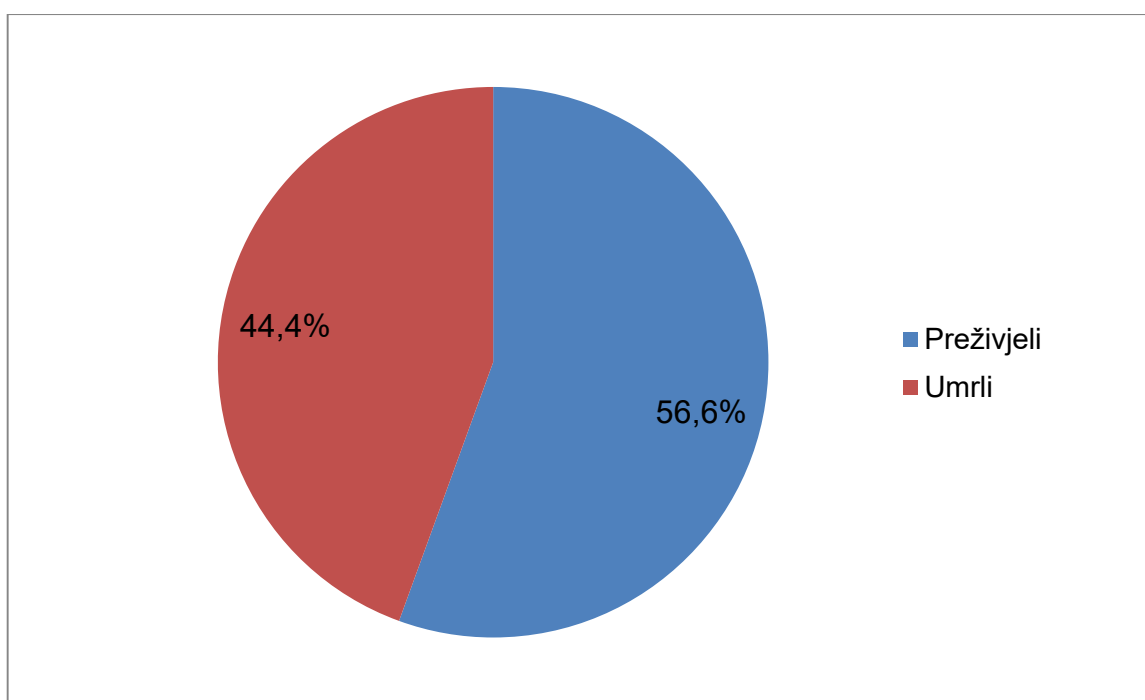
Prosječno vrijeme koje su pacijenti proveli na ECMO potpore je 257,75 sati, s rasponom trajanja ECMO potpore od 3 sata kao najkraćeg do 647 sati kao najdužeg trajanja liječenja ECMO potporom. Medijan dužine trajanja ECMO potpore je bio 218,5 sati. Boravak pacijenata u Jedinici intenzivnog liječenja prosječno je trajao 24,58 dana. Najkraći boravak trajao je 1 dan, a najduži boravak 106 dana. Medijan dužine boravka u Jedinici intenzivnog liječenja iznosi 22 dana. Pacijenti su prosječno proveli 32,56 dana u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, s rasponom trajanja bolničkog liječenja od 1 dan do 116 dana i medijanom dužine boravka u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u iznosu od 26,5 dana.

Tablica 1. Popis indikacija za liječenje VV i VAV oblikom ECMO potpore uz učestalost pojedine indikacije.

<i>Indikacija</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Postotak (%)</i>
<i>VV ECMO</i>		
ARDS	21	80,8
ARDS, politrauma	3	11,5
Septični šok	2	7,7
<i>VAV ECMO</i>		
ARDS, akutna srčana insuficijencija	1	10
ARDS, kardiogeni šok	3	30
ARDS, kardiogeni šok, reanimacija	1	10
ARDS, politrauma	1	10
ARDS, septična kardiomiopatija	1	10
ARDS, zatajivanje desnog ventrikula	1	10
Postkardiotomijski	1	10
Reanimacija	1	10

### 4.3. Razvoj komplikacija i ishod liječenja

Ukupno je preživilo 55,6% pacijenata (n=20) postavljenih na neki od analiziranih modaliteta ECMO potpore u Jedinici intenzivnog liječenja, što prikazuje slika 10. Nešto manje je iznosilo ukupno bolničko preživljenje, odnosno preživio je jedan pacijent manje što predstavlja 52,8% ukupnog bolničkog preživljenja (n=19).

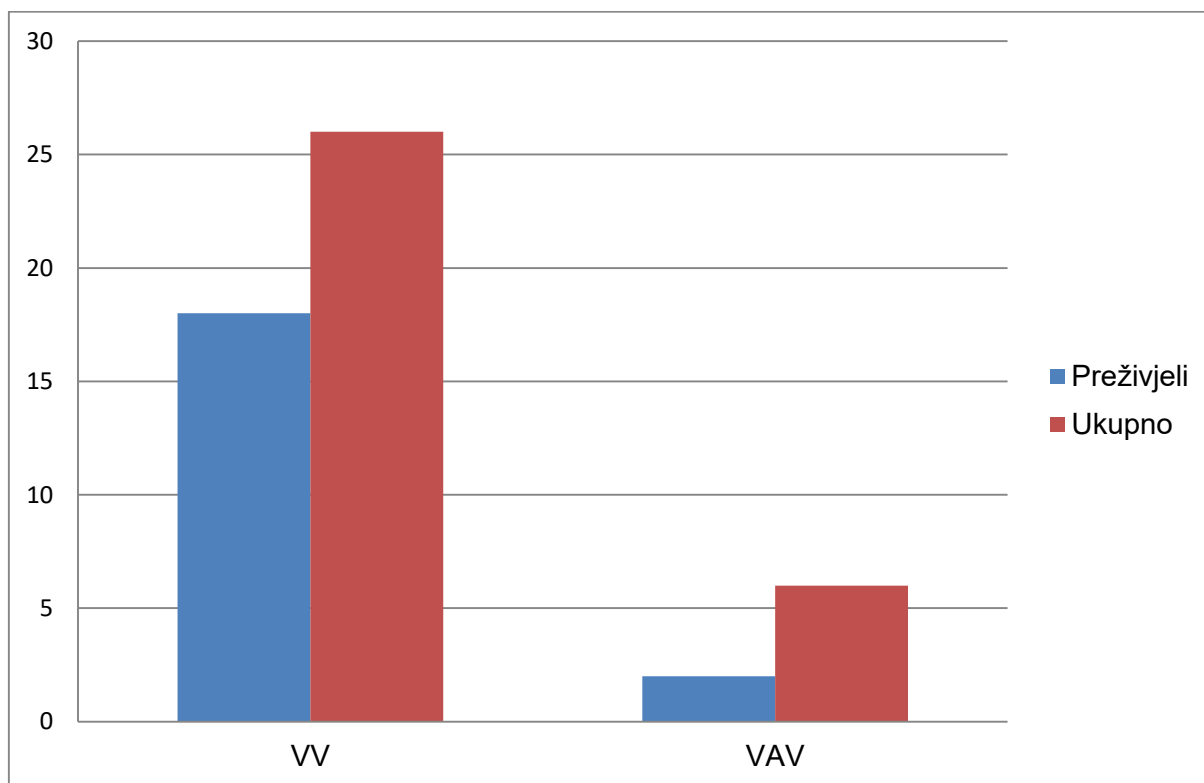


Slika 10. Ukupno preživljenje pacijenata na ECMO potpori u Jedinici intenzivnog liječenja na Klinici za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Rijeka u periodu od 2014. do 2019. godine.

Od ukupno 36 bolesnika, njih 26 (72,2%) liječeno je VV ECMO potporom, dok je hibridnim VAV modalitetom liječeno 6 pacijenta (16,7%). Dva pacijenta konvertirana su sa VA na VAV ECMO modalitet (5,6%) i isto toliko ih je konvertirano sa VV na VAV ECMO modalitet (5,6%). Preživilo je 18 pacijenata priključenih na VV



ECMO što iznosi preživljenje od 69,2%. Pacijenti liječeni hibridnim VAV ECMO tipom preživili su u 33,3% slučajeva, odnosno preživio je 2 pacijenta od njih 6 koji su liječeni tom vrstom ECMO modaliteta. Ni jedan pacijent koji je konvertiran sa VA ili VV ECMO modaliteta na hibridni oblik, od njih ukupno 4, nije preživio. Preživljenje prema vrsti ECMO potpore možemo vidjeti na slici 11, a preživljavanje unutar vrste ECMO potpore po dijagnozama odnosno indikacijama za postavljenje na ECMO potporu možemo vidjeti u tablici 2. Najviše je bilo bolesnika kojima je dijagnosticiran ARDS i liječeni su VV ECMO potporom, njih 15 (sa preživljenjem od 57,7%) od kojih je bilo 10 muškaraca i 5 žena prikazano na slici 12. Napravljen je Chi-squared test hi-kvadrata=0,58;  $p>0,05$  odnosno pokazano je da nema značajne razlike u preživljenju takvih pacijenata s obzirom na spol.



Slika 11. Preživljenje prema vrsti ECMO potpore.

Tablica 2. Preživljavanje unutar vrste ECMO potpore po indikacijama

<i>Indikacija</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Postotak (%)</i>
<i>VV ECMO</i>		
ARDS	15	57,7
ARDS, politrauma	3	100
Septični šok	0	0
<i>VAV ECMO</i>		
ARDS, akutna srčana insuficijencija	0	0
ARDS, kardiogeni šok	0	0
ARDS, kardiogeni šok, reanimacija	0	0
ARDS, politrauma	0	0
ARDS, septična kardiomiopatija	1	100
ARDS, zatajivanje desnog ventrikula	0	0
Postkardiotomijski	0	0
Reanimacija	1	100

Skoro svi pacijenti analizirani u ovom istraživanju razvili su barem jednu komplikaciju, preciznije izraženo, od ukupno 36 pacijenata analiziranih za ovo istraživanje, njih 35 je razvilo jednu ili više komplikacija (97,22%), dok jedan pacijent nije razvio komplikacije. U tablici 3 prikazan je popis samo najčešćih komplikacija

poredanih prema učestalosti pojavljivanja. Najčešća komplikacija koju su pacijenti razvili bilo je oštećenje koagulacijskog sustava s učestalosti od 29 pacijenata (80,6%), što se detektiralo rezultatima nalaza koagulograma pacijenata. Sljedeća najčešće razvijena komplikacija bolesnika u ovom istraživanju bila je sepsa. Sepsu je razvio 21 pacijent (58,3%). Akutno oštećenje bubrega imalo je 19 bolesnika (52,9%), a multiorgansko oštećenje razvilo je 12 pacijenata (33,3%). Preostale najčešće komplikacije bile su akutno oštećenje jetre u 9 pacijenata (25%), pneumotoraks u 6 pacijenata (16,7%), plućna tromboembolija u 4 pacijenta (11,1%) i pulmektomija radi nekroze pluća u 3 pacijenta (8,3%).

Komplikacija	Učestalost	Postotak (%)
Oštećenje koagulacijskog sustava	29	80,6
Sepsa	21	58,3
Akutno oštećenje bubrega	19	52,9
Multiorgansko oštećenje	12	33,3
Akutno oštećenje jetre	9	25
Pneumotoraks	6	16,7
Plućna tromboembolija	4	11,1
Pulmektomija radi nekroze pluća	3	8,3

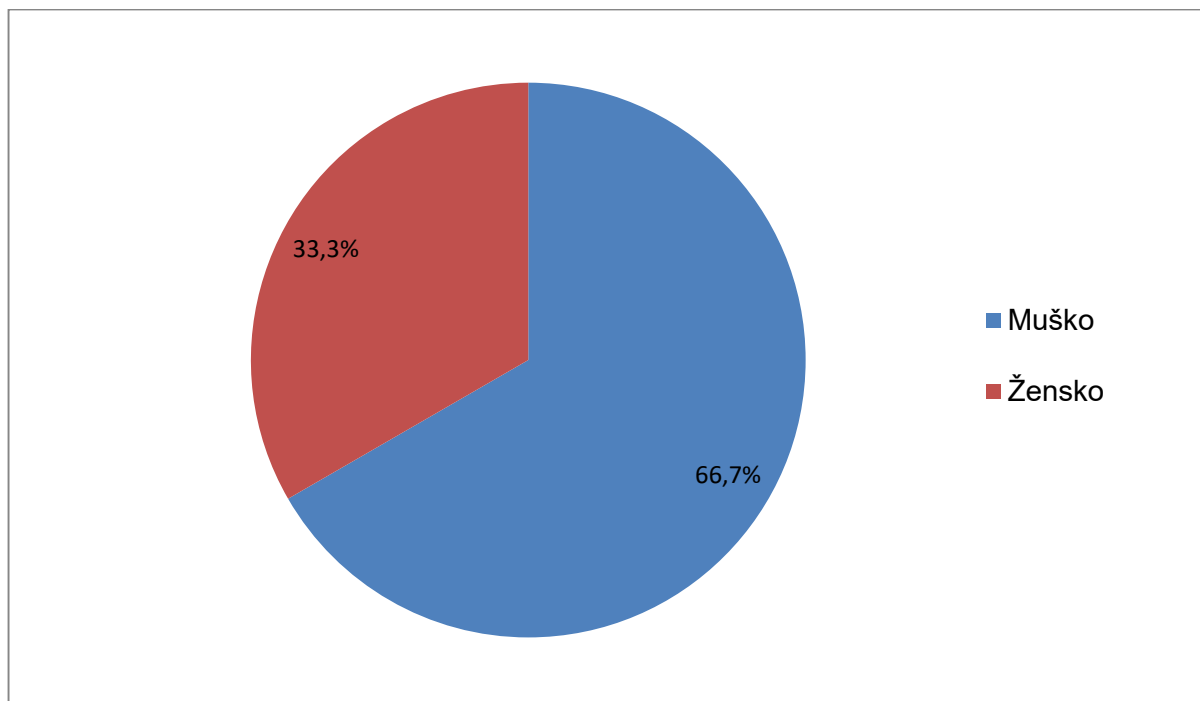
Tablica 3. Učestalost komplikacija u bolesnika liječenih ECMO potporom.

Analizirana je učestalost i preživljenje sepse, akutnog oštećenja bubrega i multiorganskog oštećenja kao komplikacija po tipu ECMO potpore. Od ukupno 21 bolesnika koji su razvili sepsu kao komplikaciju, njih 15 je liječeno VV ECMO tipom od čega je njih 9 preživjelo (60%), 4 bolesnika liječeno je hibridnim VAV ECMO modalitetom od kojih je samo 1 preživio (25%), dva bolesnika sa sepsom kao komplikacijom su konvertirani na VAV hibridan modalitet i to jedan sa VA ECMO, a drugi sa VV ECMO modalitetom od kojih ni jedan nije preživio. Nadalje, akutno oštećenje bubrega kao što je navedeno u prethodnoj tablici razvilo je ukupno 19 bolesnika, od čega je njih 12 liječeno VV ECMO potporom, a preživilo ih je 7 (58,3%), hibridnim VAV ECMO liječeno je 5 bolesnika od kojih je 1 preživio (20%), a od dvoje pacijenata koji su konvertirani na hibridan VAV ECMO ni jedan nije preživio. Multiorgansko oštećenje kao komplikacija javilo se u 12 pacijenata od kojih je njih 6 bilo liječeno VV ECMO tipom, a preživjelo je njih 3 (50%), VAV ECMO modalitetom liječeno je njih 4 od kojih je 1 preživio (25%), a dvoje pacijenata konvertiranih u VAV hibridan ECMO modalitet koji su razvili MOF ni jedan nije preživio. Neki bolesnici razvili su sve tri spomenute komplikacije, pa je tako njih 4 liječenih VV ECMO razvilo MOF uz sepsu i akutno oštećenje bubrega, a preživio je jedan pacijent (25%) liječen tim modalitetom. Broj bolesnika liječenih VAV ECMO koji su razvili sve tri komplikacije je također 4, od kojih je također samo jedan preživio (25%). Od dvoje bolesnika koji su razvili sve tri komplikacije a konvertiranih sa VA i VV ECMO na hibridan VAV ECMO oblik potpore, ni jedan nije preživio.

Napravljena je usporedba očekivane smrtnosti pacijenata sa zabilježenom smrtnošću nakon ECMO potpore uz pomoć Spearmanovog koeficijenta korelacije. Korišten je SAPS II (engl. Simplified Acute Physiology Score II, SAPS II) zbroj u predviđanju negativnog ishoda. Po prijemu bolesnika u Jedinicu intenzivnog liječenja, izračunat je

inicijalni SAPS II zbroj, te maksimalni SAPS II zbroj koji su bolesnici imali tokom liječenja u JIL. U ovom istraživanju korišten je maksimalno ostvareni SAPS II zbroj tijekom boravka u JIL KBC Rijeka. Rezultat analize povezanosti očekivane smrtnosti tijekom liječenja i zabilježene smrtnosti po završetku ECMO potpore pokazao je umjerenu do visoku negativnu korelaciju ( $r=-0,59$ ,  $p<0,01$ ), odnosno ispitanici koji su imali viši postotak očekivane smrtnosti tijekom liječenja u JIL prema SAPS II zbroju, imali su nižu stopu preživljenja nakon ECMO potpore.

Pacijenti sa isključivo ARDS indikacijom za VV ECMO potporu, od ukupno njih 15 koji su preživjeli, bilo je 10 muškaraca i 5 žena što prikazuje slika 12. Statistički je pokazano da nema značajne razlike u preživljenju nakon VV ECMO potpore ARDS bolesnika s obzirom na spol (Hi kvadrat=0,58;  $p>0,05$ ).



Slika 12. Preživljenje ARDS bolesnika liječenih VV ECMO prema spolu

## 5. Rasprava

Primjena ECMO potpore kao načina liječenja bolesnika sa respiratornim i hemodinamskim kolapsom sve je češća kako u Svijetu tako i kod nas u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Najčešće indikacije za priključenje pacijenta na VV ECMO kao i za VAV ECMO model, istovjetne su onima koje literatura navodi pa je tako najčešća indikacija za VV ECMO potporu u ovom istraživanju ARDS, a za VAV ECMO potporu kardiogeni šok uz ARDS. Mortalitet pacijenata sa teškim ARDS-om koji su liječeni VV ECMO potporom u ovom istraživanju bio je 42,3% što odgovara rasponu od 35% do 46% u navodima literature (29). Također, pokazano je da nema statistički značajne razlike u preživljenju takvih pacijenata s obzirom na spol. ELSO godišnji registar iz siječnja 2020.godine navodi 129 037 bolesnika (djece i odraslih) koji su bili liječeni ECMO potporom, od kojih je 90 912 odnosno 70% preživjelo odvajanje od ECMO potpore, dok je 71 598 odnosno 55% pacijenata preživjelo do otpusta iz bolnice ili premještanja u drugu bolničku ustanovu. Ukupan broj odraslih koji su bili priključeni na respiratornu ECMO potporu je 24 395. Preživljavanje tih bolesnika po odvajanju sa ECMO potpore iznosilo je 69%, dok je bolničko preživljavanje iznosilo 60% (30). Preživljenje bolesnika liječenih općenito ECMO potporom u ovom istraživanju iznosilo je 55,6%. Primjećujemo da je nešto niže preživljenje no što navodi ELSO, međutim u ovom istraživanju uključeni su ispitanici liječeni samo VV i VAV ECMO potporom, znači nisu uključeni bolesnici liječeni VA i ostalim modalitetima ECMO potpore što može objasniti niži postotak preživljenja, kao i činjenica što je ovim istraživanjem obuhvaćen mali broj ispitanika. Bolničko preživljavanje u našem istraživanju iznosilo je 52,8%, ponovno uzevši u analizu samo VV i VAV ECMO liječenje. Preživljenje VV ECMO potpore iznosilo je 69,2 % što se izvrsno podudara sa navodima ELSO registra, dok je bolničko preživljenje odnosno

preživljenje do trenutka otpusta iz bolnice ili premještanja u drugu bolničku ustanovu iznosilo 65,38%, što možemo vidjeti da iznosi nešto više od zabilježenog u ELSO registru. Usporedbom dobivenih podataka o smrtnosti ARDS bolesnika liječenih na VV ECMO potpori u ovom radu prema podacima sistematskog pregleda i meta analize dvanaest uključenih studija koje su ispunjavale kriterij komplikacija i bolničke smrtnosti ukupno 1042 pacijenata liječenih VV ECMO potporom zbog teškog i refraktornog ARDS-a, objavljen je u svibnju 2017.godine, vidimo da je smrtnost od 42,3% u našem ispitivanju blago viša u odnosu na smrtnost od 39,3% u navedenoj meta analizi što se može objasniti malim brojem analiziranih pacijenata u našem istraživanju (26). Smrtnost pacijenata sa septičnim šokom kao indikacijom za postavljanje na ECMO potporu u našem istraživanju bila je stopostotna, ali radi se o veoma malom broju ispitanika sa navedenom indikacijom, preciznije, bila su dva takva pacijenta, pa ne možemo uzimati u obzir taj podatak i uspoređivati ga sa literaturom gdje se navodi smrtnost tih pacijenata u iznosu od 58% (31). Spomenut problem razlog je što također ne možemo uspoređivati smrtnost bolesnika sa kardiogenim šokom, kao indikacijom za ECMO potporu, koje je u našem istraživanju ponovno stopostotno sa ukupno 3 pacijenta u analizi, sa podacima iz literature gdje je zabilježena smrtnost od 59% (31)

## 6. Zaključci

- ECMO potpora kao oblik liječenja koristi se sve više u Kliničkom bolničkom centru Rijeka i očekuje se nastavak takvog trenda u budućnosti.
- ECMO predstavlja spasonosnu terapiju za bolesnike sa respiratornim i srčanim zatajivanjem kod kojih su iscrpljene sve mogućnosti konvencionalne terapije unatoč njegovim brojnim komplikacijama.
- Pacijenti sa dijagnosticiranim teškim ARDS-om imaju veću šansu preživljenja liječenjem VV ECMO potporom. Smrtnost ovih pacijenata vjerojatno bi daleko više porasla od zabilježene vrijednosti 42,3% u ovom istraživanju.
- ECMO nije terapija za ARDS, već oblik respiracijske potpore tijekom dijagnosticiranja i liječenja glavnog uzroka koji je doveo do ARDS-a
- ECMO više ne predstavlja eksperimentalnu opciju liječenja zahvaljujući tehnološkim postignućima i saznanjima u Jedinicama intenzivnog liječenja, stoga možemo u budućnosti očekivati povećanje broja pacijenata- kandidata za ECMO liječenje.
- Oštećenje koagulacijskog sustava, sepsa i akutno bubrežno oštećenje najčešće su komplikacije pacijenata liječenih VV i VAV ECMO modalitetom u ovom istraživanju.
- Očekivana smrtnost po SAPS II bodovnom sustavu u korelaciji je sa zabilježenom smrtnošću ECMO liječenih pacijenata



## **Sažetak**

Uvod: Akutni respiracijski distres sindrom (ARDS) ozbiljan je, brzo progresivan poremećaj karakteriziran akutnim početkom respiratornog zatajivanja. U većini slučajeva, osnovna etiologija može se pripisati sustavnoj bolesti s upalom i disfunkcijom organa koja nije ograničena na pluća. Veno-venska vantjelesna membranska oksigenacija (VV ECMO) spasonosan je modalitet liječenja u ekstremnim životno ugrožavajućim slučajevima ARDS-a.

Ispitanici i postupci: Retrospektivno su analizirani bolesnici liječeni VV i VAV ECMO potporom u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL) Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od srpnja 2014. do studenog 2019. godine. Bolesnici su postavljeni na VV i VAV ECMO potporu prema indikaciji s obzirom na inicijalnu dijagnozu, fizikalne i laboratorijske nalaze prilikom dolaska u JIL.

Rezultati: VV i VAV ECMO modalitetima ukupno je liječeno 36 bolesnika, od toga 26 bolesnika sa VV ECMO modalitetom, 6 bolesnika VAV modalitetom, dok su po dva pacijenta konvertirana sa VA i VV na VAV ECMO modalitet. Ukupno je preživjelo 20 bolesnika odnosno 55,6%. Najčešća indikacija za VV ECMO potporu bio je ARDS sa preživljenjem od 57,7%, a za VAV ECMO kardiogeni šok praćen ARDS-om gdje od ukupno 3 pacijenta nitko nije preživio. Oštećenje koagulacijskog sustava, sepsa, akutno bubrežno oštećenje bile su najčešće komplikacije sa učestalošću od 80,8%, 58,3% i 52,9%.

Zaključak: Unatoč brojnim komplikacijama koje nosi, ECMO povećava šansu preživljenja pacijenata kojima su druge terapijske mogućnosti iscrpljene.

Ključne riječi: ARDS; ECMO; preživljenje; komplikacije; sepsa

## Summary

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe, rapidly progressive disorder characterized by acute onset of respiratory failure. In most cases, underlying etiology can be attributed to a systemic illness with inflammation and organ dysfunction that is not limited to the lungs. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) can be a life-saving treatment modality in extreme life-threatening ARDS cases.

Patients and methods: Retrospective analysis of patients treated with VV and VAV ECMO support in the Intensive Care Unit (ICU) of the Clinical Hospital Center Rijeka in the period from July 2014 to November 2019 was made. Patients were placed on VV or VAV ECMO support according to the indication of the initial diagnosis, physical and laboratory findings on arrival at the ICU.

Results: 36 patients were treated with VV or VAV ECMO modalities, of which 26 patients were supported with VV ECMO modality, 6 patients with VAV modality, while four patients were converted from VA and VV to VAV ECMO modality. 20 patients survived or 55.6% of them. The most common indication for VV ECMO support was ARDS with a survival of 57.7%, and for VAV ECMO cardiogenic shock followed by ARDS with 3 patients and no survival. Coagulation system disorders, sepsis, acute renal injury were the most common complications with a frequency of 80.8%, 58.3% and 52.9%.

Conclusion: Despite the many complications it carries, ECMO increases the chances of survival of patients whose other therapeutic options are exhausted.

Keywords: ARDS; complications; ECMO; sepsis; survival

## Literatura

1. Laennec R. T. H., author; Forbes J. Sir, contributors. A treatise on the diseases of the chest and on mediate auscultation [Internet]. 4th London edition. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citirano: 8.6.2020.] Dostupno na: <http://resource.nlm.nih.gov/9308215>
2. Criner G. J., Barnette R. E., D'Alonzo E. G., authors. Critical Care Study Guide: Text and Review [E-book]. 2nd edition. Springer, New York, NY. Chapter 16: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Dostupno na: <https://books.google.hr/books?id=vwdYVpXJMrwC&pg=PA283&lpg=PA283&d=Laennec+ARDS&source>
3. Bernard G. R., author. Acute Respiratory Distress Syndrome - A Historical Perspective. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol 172. pp 798–806, 2005. Dostupno na: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200504-663OE>
4. Altman L. K., author. Deadly lung ailment has battlefield origins. New York Times April 9, 1985. Dostupno na: <https://www.nytimes.com/1985/04/09/science/deadly-lung-ailment-has-battlefield-origins.html>
5. Morris M.J., author. Acute Respiratory Distress Syndrome in Combat Casualties: Military Medicine and Advances in Mechanical Ventilation. Military Medicine vol 171, 11:1039, 2006 [preuzeto 16.6.2020.] Dostupno na: <https://academic.oup.com/milmed/article/171/11/1039/4577842>
6. Atabai K., Matthay M. A., authors. The pulmonary physician in critical care • 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Definitions and

- epidemiology. *Thorax* 57(5):452-8, June 2002. Dostupno na:  
<https://www.researchgate.net/publication/11390348>
7. Wing Yiu Ng G, Yuen JH, Sin KC. Review article: Clinical use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Hong Kong Med J* 2017 Apr;23(2):168–76. [Internet] objavljeno 17.5.2017. [Preuzeto 16.6.2019.] Dostupno na <https://www.hkmj.org/system/files/hkmj166070.pdf>
  8. Udobi KF, Childs ED, Touijer K. Review article: Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Family Physician* 2003 Jan15;67(2):315-322). Dostupno na <https://www.aafp.org/afp/2003/0115/p315.html>
  9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun20;307(23):2526-33. 10.1001/jama.2012.5669. Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797452/>
  10. Nickson C. Acute Respiratory Distress Syndrome Definitions. *Life in fast line*. [Internet] last update April 26, 2020. Dostupno na <https://litfl.com/acute-respiratory-distress-syndrome-definitions/>
  11. Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care* 9, 69 (2019). Dostupno na <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
  12. Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of Critical Care*. Elsevier 7th edition.; Philadelphia,2017.
  13. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results From the ALIVE Study. *Intensive Care Med* 2004;

- Jan 30:51-61.[Internet objavljeno 16.10.2003.] 10.1007/s00134-003-2022-6.  
Dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569423/>
14. Sharma S. Acute respiratory distress syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:1511. [Internet] Published 2010 Nov 30. 21406126 Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217743/>
  15. Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. *Klinička anesteziologija*, 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
  16. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*, 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
  17. Bogdanović Dvorščak M, Lupis T, Adanić M, Pavičić Šarić J. Akutni respiracijski distresni sindrom i drugi respiracijski poremećaji u sepsi. *Acta Med Croatica*, 69 (2015) 167-175.
  18. Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care* 9,69,2019.  
Dostupno na <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
  19. Featherstone, P. J., Ball, C. M., authors. The Early History of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Anaesthesia and Intensive Care* 2018, 46: 555-557.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/0310057X1804600601>
  20. Napp LC, Kühn C, Hoeper MM, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):283-296. Dostupno na: 10.1007/s00392-015-0941-1
  21. Ratnani I, Tuazon D, Zainab A, Uddin F. The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2018;14(2):110-119. Dostupno na:10.14797/mdcj-14-2-110

22. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. Dostupno na:  
<https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>
23. Bačić G, Tomulić V, Medved I, Zaputović L, Zaninović T, Gobić D. Izvantjelesna membranska oksigenacija u odraslih bolesnika. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Cardiol Croat*. 2017;12:216–25.
24. Napp L. C, Bauersachs J., authors. Triple Cannulation ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation - Advances in Therapy. [E-book] Sep 14th 2016. 10.5772/63392. Dostupno na:  
<https://www.intechopen.com/books/extracorporeal-membrane-oxygenation-advances-in-therapy/triple-cannulation-ecmo>
25. Chaves RCF, Rabello Filho R, Timenetsky KT, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. Oxigenação por membrana extracorpórea: revisão da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(3):410-424. 2019 Oct 14. 10.5935/0103-507X.20190063. Dostupno na:  
<http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-31-3-19>
26. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):51. 10.1186/s13613-017-0275-4. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28500585/>
27. Kozinn J, Wrisinger WC. ECMO for Adults with Severe Respiratory Failure. *Mo Med*. 2019;116(1):58-62.
28. Aokage T, Palmér K, Ichiba S, Takeda S. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*.

2015;3:17. Published 2015 Jun 17. Dostupno na:

<https://doi.org/10.1186/s40560-015-0082-7>

29. Schmidt M., Franchinea G., Combes A., authors. Recent advances in venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome, *Current Opinion in Critical Care*: Feb 2019 ,Vol25,p 71-76. 10.1097/MCC.0000000000000567. Dostupno na:  
[https://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2019/02000/Recent\\_advance\\_in\\_venovenous\\_extracorporeal.11.aspx](https://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2019/02000/Recent_advance_in_venovenous_extracorporeal.11.aspx)
30. Extracorporeal Life Support Registry Report.International Summary.  
Dostupno na:  
<https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
31. Banjas, N., Hopf, H., Hanisch, E. *et al.* ECMO-treatment in patients with acute lung failure, cardiogenic, and septic shock: mortality and ECMO-learning curve over a 6-year period. *j intensive care* **6**, 84 (2018). Dostupno na:  
<https://doi.org/10.1186/s40560-018-0352-2>

## Životopis

Kristina Čatipović rođena je 12. srpnja 1993.godine u Splitu gdje je završila srednju školu u IV. gimnaziji Marko Marulić. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisuje 2013.godine medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Obavlja dužnost demonstratora na Katedri za medicinsku biologiju i genetiku (od 2018./2019. do kraja studija) i Kabinet vještina pri Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu (od 2019./2020. do kraja studija). Tijekom fakultetskog obrazovanja aktivno i pasivno sudjeluje na lokalnim i međunarodnim kongresima od čega posebno izdvaja sudjelovanje na IV. Školi intervencijske radiologije Rijeka u lipnju 2019.godine. Uz to aktivan je volonter CroMSIC udruge studenata medicine preko koje 2019.godine ostvaruje studentsku razmjenu u Mexicu u gradu Tuxtla Gutiérrez gdje mjesec dana obavlja stručnu praksu na Klinici za kirurgiju u državnoj bolnici "Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza".