

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija u liječenju akutnoga respiratornog distres sindroma uzrokovanog pandemijskim virusom influence H1N1

Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Pandemic H1N1 Influenza Virus

Marko Kutleša¹, Boris Filar², Petar Mardešić³

¹Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

²Medtronic

10000 Zagreb, Folnegovićeve 1C

³Magdalena – specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju

49217 Krapinske Toplice, Ljudevita Gaja 2

Sažetak Tijekom pandemije uzrokovane novim H1N1 virusom influence krajem 2009. i početkom 2010. godine jedinice intenzivnog liječenja (JIL) diljem svijeta susrele su se s novim kliničkim entitetom – primarnom influentnom pneumonijom. Primarna se influentna pneumonija u najteže oboljelih bolesnika klinički manifestirala kao akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). U tih bolesnika često se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom nije mogla postići zadovoljavajuća oksigenacija te su se urgentno tražile nove terapijske mogućnosti kako bi ti bolesnici preživjeli. U takvoj situaciji Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" reagirala je promptno te je uz potporu Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi nabavila dva aparata za ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju. Nakon dvije godine iskustva možemo reći da sada bolesnici oboljeli od najtežeg oblika ARDS-a u Hrvatskoj imaju dodatnu terapijsku opciju i šansu za preživljenje, bez obzira na etiologiju samog ARDS-a.

Ključne riječi: influenza, pneumonija, ARDS, ECMO

Summary During the H1N1 influenza pandemic in the end of 2009 and the beginning of 2010, intensive care units (ICU) throughout the world faced a new clinical entity - primary influenza pneumonia. In the most severely ill patients, influenza pneumonia was clinically manifested as acute respiratory distress syndrome (ARDS). Conventional mechanical ventilation frequently failed to achieve adequate oxygenation in these patients. Consequently, new treatment strategies were urgently explored to enhance the survival of the patients with the most severe form of ARDS induced by the H1N1 pandemic influenza. In those circumstances the University Hospital for Infectious diseases "Dr. Fran Mihaljević" obtained two machines for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with the support from the Ministry of Health and Social Welfare. After a two-year experience with ECMO acquired during the influenza pandemic, the patients with the most severe form of ARDS in Croatia have a new treatment option and an improved chance of survival regardless of the ARDS etiology.

Key words: influenza, pneumonia, ARDS, ECMO

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO) metoda je koja se u svijetu rabi već 40-ak godina. Postoje dva osnovna modaliteta potpore ECMO-m. Veno-arterijski (VA-ECMO) rabi se ponajprije u kardiokirurgiji i pruža bolesniku cirkulatornu i respiratornu potporu; taj modalitet ECMO-a nije od primarnog značenja za našu patologiju. Za respiratornu potporu u slučaju teškog akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), a kada funkcija miokarda zadovoljava, rabi se veno-venski ECMO (VV-ECMO) modalitet.

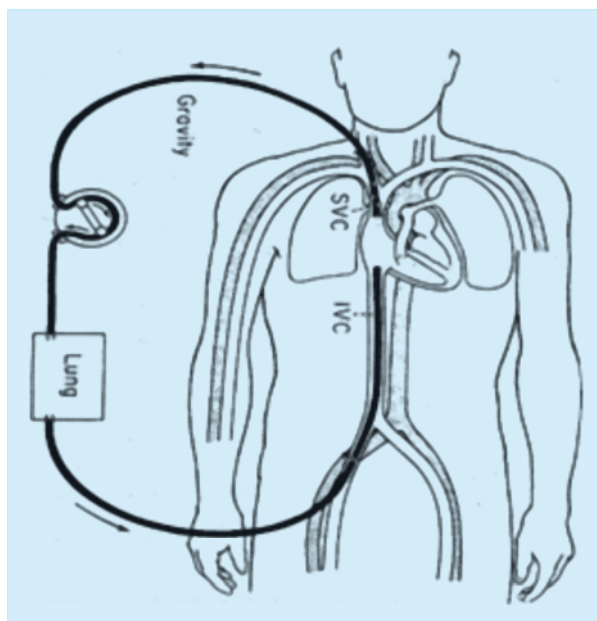
Sama procedura naravno nije lijek, već samo kupovanje vremena do oporavka plućne funkcije, spontanog ili uzrokovanog specifičnom terapijom.

Inicijalni entuzijazam za ECMO postao je razočaranje nakon što je studija provedena 1979. godine pokazala 90%-tnu smrtnost pacijenata s ARDS-om tretiranih VA-ECMO-potpomom (1). Tijekom 90-ih godina prošlog stoljeća, nakon uvođenja VV-ECMO-potpore koja ima manje komplikacija

te zbog napretka tehnologije i intenzivne medicine obnovljeno je zanimanje za ECMO kod ARDS-a, iako prednosti pred konvencionalnom mehaničkom ventilacijom nisu bile dokazane.

ECMO se ponovno našao u središtu zbivanja pojavom pandemijske H1N1 virusne pneumonije i ARDS-a kada su objavljeni rezultati liječenja tijekom pandemije u Australiji i na Novom Zelandu (2). Nakon toga objavljena je i dugo očekivana studija CESAR koja je unatoč nekim nedostacima dokazala da u teškom ARDS-u liječenje ECMO-potporom ima statistički značajno bolji ishod od konvencionalne mehaničke ventilacije (3). Objavom ovih dviju studija kao da je započela nova era u kojoj je ECMO-potpore u liječenju ARDS-a prihvaćena te će se tako protokom vremena moći ocijeniti i njezina prava vrijednost u ovoj indikaciji.

Gledano striktno mehanički sama VV-ECMO-procedura je jednostavna. Iz jedne velike vene krv se s pomoću centrifugalne pumpe crpi iz tijela, prolazi kroz oksigenator gdje se obogaćuje kisikom i vraća se putem druge vene bolesniku (slika 1). Međutim komplikacije tijekom procedure brojne su i kompleksne za zbrinjavanje: krvarenja, hemoliza, sepsa, problemi s dijelovima ekstrakorporalnog kruga i kani-lacijom vena itd. Upravo zbog tih komplikacija provođenje ECMO-procedure zahtijeva iskusan i propisno educiran tim sastavljen od perfuzionista, liječnika i medicinskih sestara koji svi moraju biti na raspolaganju 24 sata.



Slika 1. Veno-venski ECMO

Vodeći autoritet u svijetu za ECMO-potpore je ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), udruženje koje je postavilo jasne smjernice kako i kada rabiti ECMO-potpore. Prema registru te organizacije smrtnost odraslih bolesnika liječenih ECMO-potporom zbog ARDS-a je 50% na uzorku od 1.473 bolesnika liječenih od 1986. do 2006. godine (4). Na temelju tako velikog iskustva ELSO je i postavio

indikaciju za inicijaciju ECMO-potpore u ARDS-u te ona nastupa kada je prediktivna smrtnost bolesnika 80%. Taj je uvjet ispunjen kada je $pO_2/FiO_2 < 80$, a Murray skor (parametri su mu: pO_2/FiO_2 , broj kvadranta zahvaćenih procesom na rendgenskoj snimci pluća, popustljivost pluća i vrijednost tlaka na kraju ekspirija) između 3 i 4 tijekom najmanje dva sata. Ovim indikacijama mi smo dodali i oksigenacijski indeks (OI) > 35 ($OI = FiO_2 \times MAP / pO_2$) kako bismo ECMO pružili samo onima koji ga stvarno i trebaju. Ako se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom uz maksimalnu potporu bolesnik može oksigenirati ($SpO_2 > 90\%$), moguća je odgoda ECMO-potpore do 48 sati, a maksimalno 6 dana. Nakon toga zbog oštećenja pluća nastalog agresivnom mehaničkom ventilacijom ishod je znatno slabiji. Jedinica intenzivnog liječenja (JIL) za odrasle bolesnike u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" jedina u Hrvatskoj provodi VV-ECMO za ARDS. Kako bi bolesnici iz drugih ustanova mogli biti adekvatno transportirani, oksigenacija konvencionalnom mehaničkom ventilacijom mora biti zadovoljavajuća. Stoga bi trebalo kontaktirati naš JIL u vrijeme dok su prema parametrima oksigenacije bolesnici potencijalni kandidati za ECMO-potpore, a ne kada već za nju imaju jasnu indikaciju. Alternativni, ali i manje povoljan pristup jest kupnja mobilnog ECMO-aparata te bi naš ECMO-tim bolesnika priključio na taj aparat u drugoj ustanovi i transportirao. Tijekom VV-ECMO-procedure u ARDS-u bolesnik je i dalje mehanički ventiliran, ali su postavke respiratora poštodne.

Kako bi skrb za bolesnika koji je priključen na ECMO bila adekvatna, organizacija ELSO, koje smo i mi članovi, smatra da je potrebno provesti barem 6 procedura na godinu. Ilustracije radi u Belgiji koja ima 10 milijuna stanovnika potreba za ECMO-procedurom zbog ARDS-a je oko 8 na godinu. S obzirom na broj potencijalnih bolesnika, a kako bi se ova kompleksna terapijska metoda u Hrvatskoj provodila prema standardima struke u ovoj indikaciji, potreban je jedan centar; rasipanje na više centara nužno bi dovelo do pada kvalitete zbog nedostatnog iskustva.

Liječenje ARDS-a VV-ECMO-potporom tijekom pandemije H1N1-influence

JIL za odrasle bolesnike u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" susreo se 2009. godine s teškim primarnim influentnim pneumonijama uzrokovanim pandemijskim H1N1-virusom. Klinički ti su bolesnici imali teški ARDS pri kojemu se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom uz maksimalnu inspiratornu frakciju kisika (FiO_2) od 100% i visoke tlakove u dišnim putovima često nije postizala zadovoljavajuća oksigenacija organizma. Nakon rezultata primjene ECMO-potpore u H1N1 primarnoj pneumoniji u Australiji i na Novom Zelandu (2) te neuspjeha nekih drugih postupaka u liječenju ARDS-a odlučili smo i mi pokušati s ECMO-potporom. Nakon što nam je Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi odobrilo kupnju dvaju ECMO-aparata, oba su vrlo brzo bila u funkciji.

Da bi se uopće razmišljalo o osnivanju centra s ECMO-potporom, trebaju biti zadovoljeni mnogi preduvjeti. JIL koji se sprema uvesti ECMO mora imati veliko iskustvo s upotrebom mehaničke ventilacije, prostorne mogućnosti, iskustvo s provođenjem kontinuiranih metoda dijalize, mogućnost adekvatnoga hemodinamskog praćenja (centralni venski tlak, invazivno mjerenje arterijskog tlaka, plućni arterijski tlak, ECHO srca). Ako su ti preduvjeti ispunjeni, tada se mora osnovati ECMO-tim u kojem sudjeluju adekvatno educirani liječnici (intenzivisti ili kardiokirurzi), perfuzionisti i medicinske sestre. U početku mi smo imali veliku pomoć i potporu od kardiokirurga i perfuzionista iz KB Dubrava, KBC-a Zagreb i bolnice Magdalena. Ubrzo smo počeli sami perkutano stavljati ECMO-kanile, a za provođenje same perfuzije, kao i za edukaciju naših sestara imali smo 24 sata na raspolaganju dva vrhunska hrvatska perfuzionista: Borisa Filara iz Medtronica i Petra Mardešića iz Bolnice Magdalena bez kojih ECMO-potpora u našem JIL-u ne bi bila moguća. Osim njih za uspješno i danas već rutinsko provođenje ECMO-procedure u našem JIL-u zaslužan je entuzijazam liječničkog tima predvođenog prof. dr. sc. Brunom Baršićem te sestričkog tima predvođenog vms. Androm Novokmet uz sve druge djelatnike odjela i Klinike.

Nakon i tijekom prve sezone pandemijske H1N1-influence, naš je tim samostalno liječio 17 bolesnika s teškim ARDS-om i obavio 20 VV-ECMO-procedura. Od tih 17 bolesnika 8 je preživjelo (47%). Kako su to u pravilu bili mladi bolesnici, preživljenje je redovito značilo i dobar oporavak te sačuvanu kvalitetu života. Prosječna dob naših bolesnika bila je 39,3 godine (23-57), od 17 bolesnika svega su dvije bile žene. Klinički pokazatelji težine bolesti bili su ovi: srednji oksigenacijski indeks bio je 43,3; Murray skor 3,5; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 53,73, a APACHE II 23,25. S obzirom na to da je prediktivna smrtnost prema organizaciji ELSO 80% ako je $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$, onda je sasvim jasno da bi smrtnost naših bolesnika da su liječeni konvencionalnom mehaničkom ventilacijom bila vjerojatno više od 90%.

Najčešći uzrok smrti naših bolesnika bio je septički šok kod 5 bolesnika. Ostali uzroci smrti u preostala 4 bolesnika bili su: akutni infarkt miokarda, plućna embolija, intracerebralna hemoragija te refraktorna hipoksija.

Rasprava

Nakon pandemije H1N1-influence možemo reći da se VV-ECMO kao metoda liječenja najtežih oblika ARDS-a, bez obzira na etiologiju, etablirao i zapravo postao rutinska aktivnost u našem JIL-u.

Smrtnost naših bolesnika u skladu je sa smrtnosti u ELSO-registru (4). Međutim edukacija za ovako visoko sofisticirane metode u kojima sitnice mogu odlučiti o ishodu kontinuirana je te mora biti sveobuhvatna. Također, uspjeh ECMO-potpore izrazito ovisi o pravodobnosti inicijacije postupka. Stoga i naglašavamo kriterije za kontakt s našom ustanovom u bolesnika s ARDS-om:

1. $\text{SpO}_2 < 85\%$ tijekom 1 h uz $\text{FiO}_2 100\%$;
2. Oksigenacijski indeks > 20 nakon 6 sati optimalne ventilacije;
3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ uz $\text{PEEP} > 10$ više od 6 sati;
4. Perzistentna hiperkapnija s $\text{pH} < 7,25$.

Ovakvi kriteriji omogućuju siguran transport i dovoljno vremena za početak ECMO-potpore prije nego što se u bolesnika razvije hipoksemična multiorganska disfunkcija ili zatajenje.

S obzirom na rezultate studija zapravo više nema sumnje da je ECMO već sada, a u budućnosti će zasigurno biti, u algoritmu liječenja ARDS-a (2-4). Dojam vodećih ECMO-eksperata, a pogotovo nakon iskustva s H1N1-pandemijom, upućuje na potrebu postavljanja striktnijih indikacija za ECMO. Sukladno rečenomu, vjerojatno će u budućnosti indikacija za ECMO biti tek najteži stupanj hipoksemijske respiratorne insuficijencije s omjerom $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ otprilike < 55 . Pri takvom stupnju težine ARDS-a zapravo nema dileme da je ECMO bolji od svih drugih sada dostupnih terapijskih postupaka (5).

Zbog dinamike i nepredvidivosti samih infektivnih bolesti naš JIL je nakon uvođenja mehaničke ventilacije u Hrvatsku 1946. godine zbog epidemije poliomijelitisa ponovno bio prisiljen na pionirski pothvat uvođenja VV-ECMO-potpore u liječenju ARDS-a u našu zemlju, ovaj put zbog pandemijskog H1N1-virusa influence. Zbog te se činjenice u Hrvatskoj nepovratno poboljšala kvaliteta zdravstvene usluge za oboljele od najtežih oblika ARDS-a.

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. BROGAN TV, THIAGARAJAN RR, RYCUS PT i sur. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35:2105-14.
5. TIRUVOIPATI R, BOTHA J, PEEK G: Effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation when conventional ventilation fails: Valuable option or vague remedy? *J Crit Care*. 2011 Jun 22. [Epub ahead of print]

Adresa za dopisivanje:

Marko Kutleša, dr. med.
 Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska 8
 e-mail: mkutlesa@bfm.hr

Primjeno/Received:

25. 5. 2011.
 May 25, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

2. 7. 2011.
 July 2, 2011