

Od željeznih pluća do ECMO-a: povijesni pregled respiratorne potpore u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

From iron lungs to ECMO: a historical overview of respiratory support system at the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“

Mirjana Vranjican¹, Anđa Novokmet¹, Renata Josipović Mraović¹, Ines Filko¹

¹Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, Hrvatska

¹ University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb, Croatia

Sažetak:

Akutna respiratorna insuficijencija [engl. Acute Respiratory Insufficiency-ARI] i akutni respiratorni distres sindrom [engl. Acute respiratory distress syndrome-ARDS] su komplikacije koje se često javljaju kod bolesnika sa infektivnim bolestima. Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu zbrinjava bolesnike s navedenom problematikom od 1952. godine, počevši sa “željeznim plućima”, preko respiratora s pozitivnim tlakom 60-ih godina 20. stoljeća, pa do danas kada su kao ultimativne metode za liječenje opisanih stanja u uporabi izvantjelesna membranska oksigenacija [engl. Extracorporeal Membrane Oxygenation-ECMO] i visokofrekventna oscilatorna ventilacija [engl. High frequency oscillatory ventilation-HFOV]. Uvođenje ECMO i HFOV bilo je indicirano pojavom ARDS-a prouzročene pandemijom A H1N1 2009. godine. Iste godine osnovan je ECMO tim koji se sastoji od četiri liječnika i osam medicinskih sestara. Nakon trogodišnje kontinuirane edukacije i primjene ECMO-a Zavod je u potpunosti sposoban samostalno pružiti sve oblike potpore bolesnicima oboljelim od ARI i ARDS-a.

Ključne riječi: akutna respiratorna insuficijencija • akutni respiratorni distres sindrom • mehanička ventilacija • izvantjelesna membranska oksigenacija • respiratorna potpora

Kratki naslov: Od željeznih pluća do ECMO-a u Klinici za infektivne bolesti

Abstract:

Acute respiratory insufficiency [ARI] and acute respiratory distress syndrome [ARDS] often accompany infectious diseases. Department for intensive care and neuroinfectology of the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ has been providing care for such patients since 1952, first by using the „iron lungs“, followed by positive pressure respirators in the 1960s, up until today when extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] and high-frequency oscillatory ventilation [HFOV] are used as the ultimate methods for the treatment of such conditions. ECMO and HFOV were introduced into clinical practice after the occurrence of ARDS caused by pandemic influenza A [H1N1] in 2009. At the same year ECMO team was formed comprising of four medical doctors and eight medical nurses. After three years of continuous education and the application of ECMO, the Department is now fully capable of independently providing all forms of support to patients with ARI and ARDS.

Key words: acute respiratory insufficiency • acute respiratory distress syndrome • mechanical ventilation • extracorporeal membrane oxygenation • respiratory support

Running head: From iron lungs to ECMO at the University Hospital for Infectious Diseases

Received May 21st 2013;

Accepted June 12th 2013;

Autor za korespondenciju/Corresponding author:

Mirjana Vranjican, med. sestra
University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“,
Mirogojska 8, 10000 Zagreb, Croatia
Tel: +385-1-2826-253
Fax: +385-1-2826-255
E-mail: mirica1@net.hr

Uvod

Akutna respiratorna insuficijencija [ARI] po život je opasno stanje koje zahtijeva pružanje respiratorne potpore u jedinici intenzivnog liječenja [JIL]. Najteži oblik ARI je akutni respiratorni distress sindrom [ARDS]. ARI se javlja u brojnim infektivnim i neinfektivnim bolestima. Infektivne bolesti koje najčešće uzrokuju nastanak ARI-e jesu različiti oblici pneumonija, sepse te upalne bolesti središnjeg živčanog sustava. Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu ima dugogodišnje iskustvo u zbrinjavanju bolesnika s infekcijama i ARI. Ovim radom prikazujemo povijesni pregled razvoja respiratorne potpore u Zavodu od osnutka 1958. godine do danas, odnosno od uporabe „željeznih pluća“ do uporabe najsuvremenijih metoda kao što su ECMO i HFOV.

Povijesni razvoj respiratorne potpore

Pokušaji potpore respiratornom sustavu sežu daleko u prošlost. Andreas Vesalius je 1555. godine u eksperimentalnim uvjetima održavao životinje na životu metodom umjetne ventilacije uporabom mijeha [1]. Metode umjetne ventilacije u čovjeka u uporabi su od početka 20. stoljeća kada je George E. Fell [Buffalo, New York] razvio prve mehaničke respiratore [2]. Dräger ih je 1907. godine učinio komercijalno dostupnima [3]. Tijekom dvadesetih godina prošlog stoljeća u uporabi su tzv. „željezna pluća“ za ventilaciju uz pomoć negativnog tlaka [slika 1].



SLIKA [1] Željezna pluća

Ray Bennett je 1940. godine razvio prijenosni stroj za dopremu kisika zrakoplovcima koji se upotrebljavao u 2. svjetskom ratu, a u suradnji s Forrest Bird-om razvili su tlačno kontrolirane respiratore [4].

Na početku razvoja mehaničke ventilacije [MV] ona se primjenjivala kod bolesnika s poliomijelitizom, tetanusom, botulizmom, neurološkim bolestima [mijastenija gravis, multipla skleroza] i kod bakterijskih pneumonija. Kasnije se primjena MV proširila i na bolesnike sa sepsom, meningitisom, meningoencefalitisom, sindromom stečene imunodeficiencije [eng. acquired immunodeficiency syndrome – AIDS]. Danas je MV indicirana kod svih oblika ARI te kod svih bolesnika s teškim kvantitativnim poremećajima svijesti [5, 6].



SLIKA [2] Respirator

Tijekom vremena tehnologija, indikacije umjetna ventilacija se usavršavala, te su karakteristika respiratora [slika 2] značajno poboljšane, te se posljedično smanjio stupanj mehaničkog stresa i istovremeno povećao funkcionalni kapacitet aparata.

Postupno su razvijene tehnike, koje su danas u uporabi, i to: tlačna potpora, tlačno kontrolirana ventilacije, ventilacije s obrnutim omjerom inspirija i ekspirija, ventilacija s popuštanjem tlaka u dišnim putovima, neinvazivna mehanička ventilacija te visokofrekventna ventilacija.

Danas su u uporabi dvije vrste mehaničke ventilacije, i to tlačno i volumno kontrolirana.

U daljnjem tekstu navedene su modifikacije koje su u uporabi u obje navedene vrste [4, 5]:

- Ad 1** asistirana kontrolirana ventilacija [volumen upuhnutog zraka, koncentracija kisika i minimalna respiratorna frekvencija respiratora su zadani, a sam aparat omogućuje i dodatne udisaje];
- Ad 2** intermitentna mandatorna ventilacija [kontrolirana mehanička ventilacija s udisajima u određenim vremenskim razmacima, respiratorna frekvencija i volumen upuhnutog zraka su zadani];
- Ad 3** sinhronizirana intermitentna mandatorna ventilacija [kontrolirani volumen zraka se upuhuje u trenutku spontanog inspiratornog napora pacijenta- **SIMV**].

Kada se uz pomoć MV ne može ostvariti zadovoljavajuća oksigenacija tkiva i/ili funkcija respiratornog sustava, postoji indikacija za uporabu izvantjelesne membranske oksigenacije [engl. Extracorporeal Membrane Oxygenation – **ECMO**] ili visokofrekventne oscilatorne ventilacije [engl. High Frequency Oscillatory Ventilation – **HFOV**] [6, 7].

U svojim počecima pojam izvantjelesna membranska ECMO bio je korišten za opisivanje tehnološkog sustava tzv. dugotrajne izvantjelesne podrške, i to u svrhe poboljšanja oksigenacije. Tijekom vremena u definiciju su uvedeni i pojmovi izvantjelesnog uklanjanja ugljičnog dioksida, te i postoperativna potpora u bolesnika kod kojih su učinjeni kardiokirurški zahvati [8].

Zbog postojanja višenamjenskih indikacija uporabe ECMO sustava, za detaljni opis ECMO tehnologije u znanstvenu literaturu uveden je i termin izvantjelesne podrške života [ECLS- extracorporeal life support].

Dvije su osnovne metode rada ECMO sustava, i to:

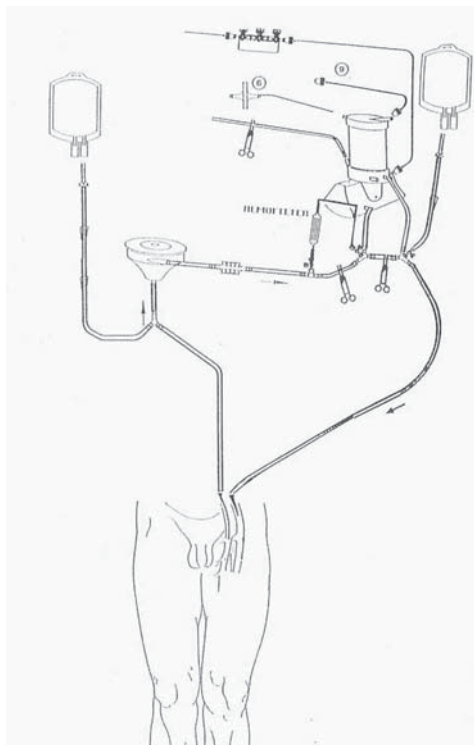
Ad 1] Venovenozni bypass [V-V] provodi se kod izoliranog respiratornog zatajenja;

Ad 2] Venarterijski bypass [V-A] koristi se kod združenog kardijalnog i respiratornog zatajenje-ECLS.

Shema ekstrakorporealne membranske oksigenacije [periferna kanilacija] prikazana je na slici [slika 3].

Tijekom liječenja ARI koristi se ECMO je u uporabi sa venovenoznim by-pass-om [VV ECMO], dok je za potporu rada srčane pumpe u uporabi venarterijski bypass [VA ECMO]. Iako je ECMO u uporabi unazad 40-ak godina rezultati njegove korisnosti u liječenju ARDS-a nisu dostatno znanstveno verificirani.

Međutim, razvoj tehnologije te pojava pandemije influence A H1N1 2009. godine, uzrokovali su publiciranje znanstvenih studija visokog stupnja značajnosti čiji rezultati verificiraju značajnu korisnost uporabe ECMO-a kao standardne terapije u liječenju ARDS-a, i to neovisno o etiologiji [7, 9].



SLIKA [3] Sastavnice sustava ekstrakorporealne membranske oksigenacije [Extracorporeal membrane oxygenation ECMO]. Sastavnice sustava izvantjelesne membranske oksigenacije [ECMO] potrebno je premazati sa svježom krvi. Potrebno je točno izračunati acidobaznu ravnotežu i tlakove plinske analize krvi za tzv. "priming" [čimbenici za početno punjenje sustava].

Indikacije za uporabu ECMO sustavu su [9], i to:

Ad 1] Neuspjeh HFOV kroz 1-2 sata (delta P veći od 100, frekvencija 3Hz, a visok CO_2 , MAP 45, uz neadekvatnu oksigenaciju ili potreba za $FiO_2 > 0,6$ kroz 1-2 sata);

Ad 2] $PaO_2/FiO_2 < 80$;

Ad 3] Murray score 3-4 ili više;

Ad 4] $PaCO_2 > 80$ ili $pH < 7,2$;

Ad 5] $Pplat > 30$;

Ad 6] Oksigenacijski index > 35 ;

Ad 7] $A-aDO_2 > 600$ mmHg.

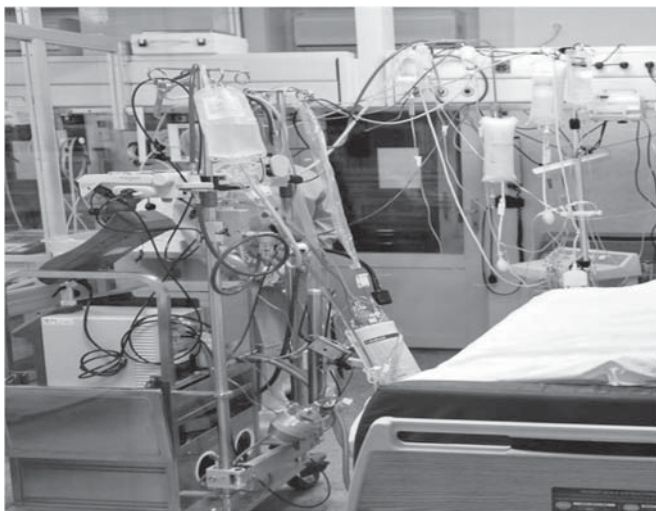
Visokofrekventna oscilatorna ventilacija [HFOV] predstavlja način mehaničke ventilacije u kojoj se primjenjuje iznimno visoka respiracijska frekvencija [3-10Hz] s vrlo niskim udisajnim volumenima [1-4 ml/kg]. Paralelno su se počeli razvijati respiratori za alternativnu visokofrekventnu ventilaciju HFOV [engl. High Frequency Oscillatory Ventilation] i HFJV [engl. High Frequency Jet Ventilation] [10, 11].

Uz vrlo visoke frekvencije [od 150 pa do 2400 udaha u minuti] ovaj tip potporne ventilacije karakterizira korištenje vrlo malih respiratornih volumena [$< 2-3$ mL/kg], puno manjih od mrtvog prostora, čime izbjegava prenapuhanost alveola i oštećenje pluća. Oksigenaciju određuje FiO_2 i srednji tlak u dišnim putovima, a ventilaciju [pCO_2] određuje amplituda tj. razlika maksimalnog inspiratornog tlaka i tlaka na kraju ekspirija. Dok kod konvencionalne ventilacije povećanje frekvencije u pravilu znači veću minutnu ventilaciju i stoga smanjenje pCO_2 , kod visokofrekventne ventilacije će se povećanjem frekvencije bitno smanjiti respiratorni volumen i doći će do retencije CO_2 . Točan patofiziološki mehanizam transporta plinova kod vrlo visokih frekvencija nije u cijelosti razjašnjen [12-16].

Kod oscilatornog tipa visokofrekventne ventilacije izdisanje zraka je aktivno, što znači da se negativnim tlakom u ekspiriju "izvlači" zrak iz pluća. Stvorene vibracije pomažu u odstranjivanju sekreta, ali su i vrlo neugodne za pacijenta pa treba koristiti sedative i analgetike. Uz to, negativni tlak u ekspiriju uz veću amplitudu može dovesti do kolapsa malih dišnih putova i zadržavanja zraka distalno, pogotovo ako ima nekog sadržaja u tim putovima. Srčano opterećenje je u ovom tipu ventilacije povećano, a monitoriranje je ograničeno na rtg i plinove u krvi. Jet-ventilacija je efikasniji, ali i kompliciraniji tip visokofrekventne ventilacije. Posebice je učinkovit u slučajevima fistula traheobronhalnog stabla [15]. Uz konvencionalni respirator postoji dodatni dio koji osigurava jet ventilaciju kroz posebni tubus koji ima lumen koji se sastoji iz tri dijela. Kod ovog se tipa ventilacije ekspirij odvija pasivno, zbog elastičnih sila pluća [12].

Uporabom HFOV tipa ventilacije izbjegava se postizanje visokih vršnih tlakova u plućima i kolaps pluća. Kod bolesnika s infekcijama središnjeg živčanog sustava i općenito kod bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom HFOV je učinkovita metoda jer nema velikih promjena vršnog tlaka.

Kod klinički stanja s teškim oštećenjima pluća, gdje gore navedene vrste respiratornih potpora nisu dostatne i/ili učinkovite postoji apsolutna indikacija za uporabu ECMO sustava [slika 4].



SLIKA [4] ECMO aparat.

Povijesni razvoj respiratorne potpore u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, zbrinjava pacijente kojima je potrebna respiratorna potpora u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju [Jedinica intenzivnog liječenja koja je poznata pod nazivom „Centar“]. Zavod je osnovan iz Centra za respiratornu reanimaciju, koji je osnovan 1958. godine, a koji je nastao od Odjela za poliomijelitis [3].

Tijekom epidemije poliomijelitisa 1946. godine, Bolnica je dobila prva željezna pluća tipa „Emerson“, a 1952. godine još jedna tipa „Dräger“ na kojima je provođena mehanička ventilacija bolesnika [osnova djelovanja negativni tlak].

Godine 1958. uvodi se u uporabu respirator za ventilaciju [osnova djelovanja pozitivni tlak] marke Radcliff. Tijekom godina koje slijede „željezna pluća“ su polako izašla iz upotrebe, a u svakodnevnu praksu su uvedeni suvremeni respiratori za ventilaciju [osnova djelovanja pozitivni tlak], i to kako slijedi:

1979. godina-Engström;

1988. godina-Ohmeda CPU1 transportni respirator;

1996. godina-Logic;

1997. godina- Puritan Bennett;

1998. godina- Dräger Evita 2 Dura;

2006. godina- Bennett 840.

Vremenom su se indikacije za primjenu mehaničke ventilacije širile te je sve veći broj bolesnika s teškim infekcijama uspješno liječen uporabom ove suportivne metode. Udio mehanički ventiliranih bolesnika s godinama je rastao. Tako je u razdoblju od 1971. do 2003. godine u Jedinici intenzivnog liječenja liječeno ukupno 8677 bolesnika, od kojih je 1793 ili oko 20% bilo liječeno uporabom metoda MV [3], a do 2012. godine postotak bolesnika koji su liječeni uporabom MV-e porastao je na 40%.

Prekretnica u liječenju bolesnika s ARDS-om u Klinici bila je pojava pandemije influence A H1N1 koja se nastala u prolje-

će 2009. godine, a dosegla maksimum u jesen iste godine [6]. Zavod je u tom trenutku raspolagao s 14 respiratora. Međutim, iz cijele RH pristizali su bolesnici koji su u sklopu ove bolesti razvili ARDS. Kod jednog dijela ovih bolesnika primjenom MV se nije mogla ostvariti adekvatna oksigenacija te je bilo nužno hitno uvođenje ECMO sustava. Pokretači uvođenja ECMO sustava u svakodnevnu kliničku uporabu bili su Pročelnik Zavoda za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Bruno Baršić [Prof.dr.sc.] i glavna sestra Zavoda Anđela Novokmet [bacc.med.techn.]. Prva procedura učinjena je u Zavodu za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 21. studenog 2009. godine. Tada je Ministarstvo zdravlja RH nabavili za potrebe Zavoda dva uređaja marke „Medtronic“. U sklopu Zavoda osnovan je zdravstveni tim koji se sastojao od sedam liječnika i četiri medicinske sestre, kojima su se kasnije priključile još 4 medicinske sestre. Zdravstvenom timu su, od početka djelovanja do danas, nesebičnu pomoć pružali perfuzionist Filar Boris [Medtronic, Zagreb; bacc.med.techn. perfuzionist]. U samim počecima rada zdravstvenom timu su pomagali i stručnjaci s Klinike za kardiokirurgiju [Klinički bolnički centar-KBC-a Rebro] i Kliničke bolnice [KB] Dubrava.

Uporaba novih uređaja zahtijevala je edukaciju i usavršavanje članova zdravstvenog tima u europskim ECMO centrima [UZL ECMO akademija, Leuven, Belgija, 2011. godina i 1. Euro-ELSO kongres, Rim, 2012. Godina]. Znanja stečena na ovim skupovima, uz nadzor gore navedenih stručnjaka za perfuziju, primjenjivana su u svakodnevnom praktičnom radu s bolesnicima oboljelim od ARDS-a različite etiologije. Nakon tri godine kontinuirane edukacije, rada i stjecanja vlastitih iskustava s uporabom ECMO sustava zdravstveni tim Zavoda za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju samostalno zbrinjava sve bolesnike s ARDS-om kod kojih je postavljena indikacija za uporabu ekstrakorporalne oksigenacije. Od 2010. godine zdravstveni tim je član krovne organizacije za ekstrakorporalnu oksigenaciju ELSO [Extracorporeal Life Support Organization]. Članovi zdravstvenog tima aktivno sudjeluju u registru provedenih procedura te smo na taj način svoju Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, i RH svrstali među svjetske centre u kojima se kompetentno provodi opisana metoda liječenja.

Od studenog 2009. do siječnja 2013. godine u Zavodu je provedeno 40 ECMO postupaka. Stopa preživljavanja poslije provedenog liječenja uporabom ECMO sustava je 50% što je istovjetno rezultatima centara koji su uvršteni ELSO registar.

Od siječnja 2012. do završetka 2012. godine u Klinici je provedeno 6 postupaka HFVO, a stopa preživljavanja iznosi 80%. Važno je naglasiti da su četiri bolesnika uspješno liječena ovom metodom bez naknadne potrebe za uporabom ECMO sustava.

Zaključak / Conclusion

Zavod za intenzivno liječenje i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ unazad 60 godina zbrinjava bolesnike s najtežim oblicima infektivnih bolesti. Tijekom navedenog perioda članovi zdravstvenog tima usvajaju najnovija znanja, metode, postupke, indikacije za

svrhe liječenja i provođenja zdravstvene njege bolesnika s ARI i ARDS-om te su u iste svrhe educirani liječnici i medicinske sestre. Zavod danas pruža usluge svih znanstveno verificiranih metoda/postupaka intenzivnog liječenja, nadzor i zdravstvenu njegu bolesnicima s respiratornim zatajenjem, uključujući i visoko diferentne postupke kao što su ECMO i HFVO.

Literatura / References

- [1] O'Malley, CD. *Andreas Vesalius of Brussels, 1514-1564*. Berkeley: University of California Press, 1964.
- [2] Snider GL. "Historical Perspective on Mechanical Ventilation: from Simple Life Support System to Ethical Dilemma", *American Review of Respiratory Disease*, Vol. 140, Supplement: NIH Workshop on Withholding and Withdrawing Mechanical Ventilation (1989), pp. S2-S7. doi: 10.1164/ajrccm/140.2_Pt_2.S2
- [3] Grossbach I, Chlan L, Tracy MF. Overview of Mechanical Ventilatory Support and Management of Patient- and Ventilator-Related Responses. *Crit Care Nurse* 2011;31:30-44 doi: 10.4037/ccn2011595
- [4] Meyer DM, Jessen ME. *Extracorporeal Life Support*. Georgetown: Landes Bioscience, 2001.
- [5] Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić-Kogler V, Perić M, Žunić J. *Intenzivna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
- [6] Marton E. Razvoj od Centra za respiratornu reanimaciju do Zavoda za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu. *Infektol Glasn* 2003;23:171-181.
- [7] van Meurs K. *ECMO Specialist Training Manual*. Michigan: Extracorporeal Life Support Organization, 1999.
- [8] Stanec M. Izvantjelesna membranska oksigenacija u kardiokirurškoj jedinici intenzivnog liječenja. *SG/NJ* 2012;3:192-200.
- [9] Brown DM, Lich BV. *The Manual of Clinical Perfusion*. Fort Myers, FL: Perfusion.com, Inc., 2004.
- [10] Marchall BE, Thompson WK, Ouffty P, Miyaki T, Bryan H, Froese AB. Treatment of RDS by high frequency oscillatory ventilation: a preliminary report. *J Pediatr* 1981; 99: 287-92.
- [11] Carlo WA, Chatburn RL, Martin RJ. Randomized trial of high-frequency jet ventilation versus conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1987;110: 275.
- [12] Mammel MC, Boros SJ. High-frequency ventilation. In Goldsmith JP, Karotkin EH (Eds.): *Assisted ventilation of the neonate*, third edition, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1996; 199-214.
- [13] Claris O, Lapillone A, Picaud JC, Basson E. High-frequency oscillatory ventilation. *Semin Neonatol* 1997; 2: 129-37.
- [14] Clark RH, Gerstmann DR. Controversies in high-frequency ventilation. *Clin Perinatol* 1998; 25: 113-22.
- [15] Keszler M, Durand DJ. Neonatal highfrequency ventilation: past, present, and future. *Clin Perinatol* 2001; 28: 579-607.
- [16] Kutleša M, Filar B, Mardešić P. Ekstrakorporalna membranska oksigenacija u liječenju akutnoga respiratornog distress sindroma uzrokovanog pandemijskim virusom influence H1N1. *Medicus* 2011;20:83-86.