



Izvantjelesno uklanjanje CO₂ u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a

Extracorporeal CO₂ removal in acute COPD exacerbation

Tatjana Kereš[✉] , Stjepan Budiša¹

¹ Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA
– komplikacije, liječenje, patofiziologija;
HIPERKAPNIJA – etiologija, liječenje;
RESPIRACIJSKA ACIDOZA – etiologija, liječenje;
UGLIČNI DIOKSID – u krvi;
NEINVAZIVNA VENTILACIJA – metode;
IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA
– metode; IZVANTJELESNA CIRKULACIJA;
NAPREDOVANJE BOLESTI

Descriptors

PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE
– complications, physiopathology, therapy;
HYPERCAPNIA – etiology, therapy;
ACIDOSIS, RESPIRATORY – etiology, therapy;
CARBON DIOXIDE – blood;
NONINVASIVE VENTILATION – methods;
EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION
– methods; EXTRACORPOREAL CIRCULATION;
DISEASE PROGRESSION

SAŽETAK. Akutna egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća (AEKOPB) učestalo je i ozbiljno kliničko stanje s posljedicom pogoršanja ventilacijske funkcije pluća s razvojem hiperkapnije i hipoksemije, odnosno globalne respiracijske insuficijencije. Uz farmakološku terapiju bronhodilatatorima, antibioticima i kortikosteroidima, osnovna je terapija AEKOPB-a primjena neinvazivne mehaničke ventilacije pozitivnim tlakom. Unatoč navedenom, 20–30% kritičnih bolesnika refraktorno je na primijenjenu terapiju uz produbljivanje respiracijske insuficijencije, što zahtijeva eskalaciju u invazivnu mehaničku ventilaciju i potrebu za liječenjem bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Suvremena metoda izvantjelesnog uklanjanja CO₂ iz krvi (engl. *extracorporeal CO₂ removal*, ECCO₂R) novi je modalitet liječenja hiperkapnije i respiracijske acidoze korištenjem uređaja za izvantjelesni optok krvi uz izmjenu CO₂ putem specijalne membrane. Također, svoju primjenu navedeni modalitet nalazi i u facilitiranom odvajanju od invazivne mehaničke ventilacije. Ovaj rad prikazat će najnovije podatke o primjeni ECCO₂R u liječenju AEKOPB-a.

SUMMARY. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is a frequent and serious clinical condition with acute deterioration of lung ventilatory function with resulting hypercapnia and hypoxemia, i.e. global respiratory insufficiency. In addition to pharmacological therapy with bronchodilators, antibiotics and corticosteroids, application of non-invasive positive pressure ventilation is the basis of treatment. However, 20–30% of critical patients are refractory to the applied non-invasive ventilation with progression of respiratory insufficiency, which requires invasive mechanical ventilation and the need for patient treatment in the intensive care unit. The modern method of extracorporeal CO₂ removal from the blood (ECCO₂R) is a new treatment modality for hypercapnia and respiratory acidosis using a device for extracorporeal blood circulation with CO₂ exchange through a special membrane. Also, the mentioned modality finds its application in facilitated weaning from invasive mechanical ventilation. This paper will present the latest data on the application of ECCO₂R in the treatment of AECOPD.

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) na četvrtom je mjestu vodećih uzroka smrtnosti u svijetu.¹ Iako naziv sugerira kako se radi o kroničnoj plućnoj bolesti, nerijetko dolazi do akutnih pogoršanja ili akutne egzacerbacije KOPB-a (AEKOPB), što povećava pobol i smrtnost bolesnika. Definicija egzacerbacije KOPB-a mijenjala se kroz vrijeme, međutim danas se smatra kako se radi o akutnom pogoršanju respiratornih simptoma – što uključuje pogoršanje zaduhe, kašlja, produkcije sputuma i/ili pogoršanje njegove purulentnosti praćeno potrebom za modifikacijom i intenziviranjem terapije. Ovisno o težini kliničke slike, dijelimo ju na blagu (dovoljno je kratkotrajno intenziviranje inhalacijske terapije bronhodilatatorima), srednje tešku (koja uz kratkodjelujuće bronhodilatatore zahtijeva i primjenu antibiotika i/ili kortikosteroida) te tešku (koja podrazumijeva hospitalizaciju).^{2,3} AEKOPB često je medicinsko stanje, a izuzev zdravstvenih komplikacija sa sobom nosi i pogoršanje kvalitete života, ekonomske posljedice, hospitalizaciju, prolazno ili trajno oštećenje plućne funkcije, a moguć je i smrtni ishod.²

Etiologija je najčešće infektivne prirode, ponajviše virusna ili bakterijska upala dišnog sustava, zatim eozinofilna upala s Th2 odgovorom, slaba adherencija u uzimanju terapije uz nastavak izloženosti duhanskim dimu (ili kombinacija svega navedenog), ali također i neinfektivna kao posljedica izloženosti organskim ili anorganskim štetnim spojevima iz atmosferskog zraka.⁴

Patofiziologija akutne egzacerbacije KOPB-a

U podlozi KOPB-a je kronična upala dišnih puteva s posljedičnim ograničenjem (opstrukcijom) ekspiratornog protoka. Za vrijeme akutne egzacerbacije nastupa dodatno povećanje otpora protjecanju zraka u dišnim

✉ Adresa za dopisivanje:

Tatjana Kereš, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-7254-4264>
Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: tatjana.keres@gmail.com

Primljeno 28. kolovoza 2024., prihvaćeno 16. prosinca 2024.

putevima, što je odraz upalnog zbivanja na razini malih i srednjih dišnih puteva, praćenog bronhospazmom, edemom sluznice i nakupljanjem sekreta u dišnim putevima.⁵ Zbog opisanih mehanizama koji otežavaju izdisaj, a time ograničavaju i minutnu ventilaciju, a istovremeno povećanih tjelesnih potreba za ventilacijom, dolazi do fenomena poznatog kao „dinamička hiperinflacija“, što rezultira sve većim volumenom pluća na kraju izdisaja. Negativne posljedice navedenog su sljedeće: na kraju izdisaja zaostaje pozitivan tlak u plućima (koji inače na kraju izdisaja u zdravih pojedinaca iznosi 0 cm H₂O) koji se naziva intrinzičnim PEEP-om (engl. PEEPi, *intrinsic pulmonary end-expiratory pressure*) koji stvara dodatno opterećenje već ionako pretjerano rastegnutim mišićima prsnog koša i ošita. U sljedećem ciklusu potrebno je najprije nadmašiti PEEPi (koji može iznositi i 6 – 9 cm H₂O), a tek potom može započeti udisaj, što je energetski vrlo zahtjevan proces.⁵ Zbog ubrzane frekvencije disanja, a istovremeno nemogućnosti adekvatne ventilacije, refleksno nastupa plitko disanje kojim se povećava udio ventilacije mrtvog prostora u ukupnom minutnom volumenu, dolazi do aktivacije pomoćnih dišnih mišića, a u slučaju da se simptomi ne smanje i do potencijalnog zamora dišnih mišića, uz porast parcijalnog tlaka CO₂ (hiperkapnija) i pad vrijednosti parcijalnog tlaka pO₂ u arterijskoj krvi (hipoksija). Istovremeno, dolazi do opterećenja desne srčane klijetke zbog porasta tlaka u plućnim arterijama (hiperkapnija se smatra vazokonstriktorom plućnih arterija, zajedno uz hipoksiju)⁵, smanjuje se punjenje desne klijetke zbog hiperinflacije pluća i visokih vrijednosti iPEEP-a, a istovremeno dolazi i do porasta naknadnog opterećenja (engl. *afterload*) lijeve klijetke zbog pozitivnoga transmuralnog gradijenta tlaka, s konačnim padom sistemskoga minutnog volumena, djelomično i zbog povišenoga diastoličkog tlaka desne klijetke koji potiskuje septum prema lijevo i time smanjuje volumen lijeve klijetke.⁵ Opisani slijed događaja vodi u globalnu respiratornu insuficijenciju koja, uz osnovne mjere liječenja AEKOPB-a (bronhodilatatori, parenteralni kortikosteroidi, antibiotici, oksigenoterapija), zahtijeva i primjenu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *non-invasive positive pressure ventilation*, NPPV ili NIV) može smanjiti potrebu za endotrahealnom intubacijom, smanjiti zaduhu u pacijenata te poboljšati ventilacijski status u bolesnika s AEKOPB-om, a time i smanjiti smrtnost. NIV je prva linija liječenja dekompenzirane globalne respiracijske insuficijencije.^{5,6,7}

Djelovanje NIV-a vidi se u oporavku minutne ventilacije, smanjenju udjela mrtvog prostora i rasterećenju dišnih mišića, što rezultira smanjenjem hiperkapnije i porastom vrijednosti parcijalnog tlaka kisika u krvi. Jedan od glavnih mehanizama jest primjena vanjskog PEEP-a koji nadmašuje ranije spomenuti

iPEEP.⁸ Međutim, 20 – 30% bolesnika s teškim oblicima AEKOPB-a ne ostvari boljitak od primjene NIV-a te je kod njih indicirana invazivna mehanička ventilacija (IMV) s obzirom na prateću hiperkapniju i potencijalni zastoj disanja. Rizici IMV-a uključuju barotraumu i volutraumu pluća, rizik od kolonizacije multirezistentnim bakterijama, rizik od upale pluća povezane s IMV-om (engl. *ventilator associated pneumonia*, VAP), atrofiju dišnih mišića i ošita, potrebu za sedacijom i/ili miorelaksacijom, potencijalne komplikacije na mjestu pritiska endotrahealnog balona (engl. *cuff*), potencijalnu potrebu za stvaranjem traheostome uz sve ostale sistemske i hemodinamske učinke ventilacije pozitivnim tlakom.⁹ Kod intubiranih i mehanički ventiliranih bolesnika s KOPB-om nastupa značajan gubitak snage dišnih mišića, uz povećan rizik od otežanog i produljenog odvajanja od ventilatora (engl. *weaning*) – podatci iz literature govore kako se do 60% ukupnoga ventilacijskog vremena kod bolesnika s KOPB-om utroši na pokušaje odvajanja od ventilatora.¹¹ Suvremeni razvoj tehnologije otvara mogućnost novog načina liječenja hiperkapnije (odnosno globalne respiracijske insuficijencije i prateće respiracijske acidoze) putem izvantjelesnog uklanjanja ugljikovog dioksida (engl. *extracorporeal carbon dioxide (CO₂) removal*, ECCO₂R) u pacijenata s AEKOPB-om. Pretpostavka je kako eliminacija CO₂ putem ECCO₂R uređaja, uz ostalu konvencionalnu terapiju, može pomoći oporavku acidobaznog statusa bolesnika s AEKOPB-om, smanjiti rad i opterećenje dišnih mišića i desne srčane klijetke, smanjiti frekvenciju disanja, a time i smanjiti minutni i osnovni volumen disanja.¹⁰ Smanjeni respiracijski volumen uz manju frekvenciju disanja, a time i produženo vrijeme izdisaja, patofiziološki ima suprotni učinak na dinamičku hiperinflaciju koja je osnovni mehanizam hemodinamske i respiratorne nestabilnosti kod bolesnika s AEKOPB-om. Navedeni blagotvorni učinak potencijalno može povećati učinkovitost NIV-a u teških bolesnika te spriječiti potrebu za eskalacijom ventilacije u IMV, a u bolesnika koji su već pripojeni na IMV može pripomoći ranijem odvajanju i skraćenju vremena provedenog na ventilatoru.¹⁰

Izvantjelesno uklanjanje CO₂ (ECCO₂R)

Komponente ECCO R sustava uključuju „pristupnu“ kanilu (engl. *drainage cannula*) postavljenu u centralnu venu ili arteriju, pumpu (ovisno o konfiguraciji), membranu preko koje se vrši izmjena plinova difuzijom (ovdje ugljikovog dioksida) te „povratnu“ kanilu (engl. *return cannula*), postavljenu u središnju venu u tijelu. Istovremeno, kako bi se održao gradijent tlaka CO₂ između krvi i membrane i time uklanjanje CO₂, postoji zaseban sustav dovođenja i odvođenja

zraka u membranu koji ne sadržava ugljikov dioksid. Za razliku od ECMO-a (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*), ECCO R zahtijeva znatno manji protok krvi – razlog je u kinetici difuzije i topljivosti O₂ i CO₂ u krvi. U idealnim uvjetima protok krvi od 0,5 L/min u sustavu ECCO R bio bi adekvatan za uklanjanje cjelokupno stvorenoga CO₂ nastalog metabolizmom odraslog čovjeka (~ 150 – 200 ml/min) – za razliku od sustava ECMO gdje je potreban protok od 3 – 5 L/min.^{12, 13, 23} U stvarnosti, ECCO R uglavnom uklanja samo do 25% stvorenog CO₂ iz metabolizma – neka od ograničenja su niski protok krvi kroz sustav, površina i učinkovitost membrane za izmjenu plinova, širina pristupne kanile uz dostupno predopterećenje (engl. *pre-load*), recirkulacija krvi između pristupne i povratne kanile, učinkovitost pumpe itd.^{14, 15} Također, postoji i rizik tromboze izvantjelesnog sustava ECCO R, što također utječe na učinkovitost izmjene plinova, naime poznato je kako rizik značajno ovisi o brzini protjecanja krvi kroz isti; što je brzina manja, rizik tromboze je veći.¹⁰

Dva su osnovna konfiguracijska modaliteta ECCO R – venovenski (VV) i arterijskovenski (AV). U VV-konfiguraciji pristupna kanila postavlja se u središnju venu te se uz pomoć centrifugalne ili rolo-pumpe krv potiskuje preko membrane do odvodne kanile smještene u istu ili drugu središnju venu (ili je riječ o jednoj ven-skoi kanili s dvostrukim lumenom). Drugi je modalitet AV-pristup: pristupna kanila postavlja se u jednu od femoralnih arterija, a povratna kanila u femoralnu venu, bez potrebe za korištenjem pumpe kao kod VV-konfiguracije (preduvjet za AV pristup *bez pumpe* jest postojanje arterijsko-venskog gradijenta tlaka ≥ 60 mmHg uz srčani indeks veći od 3 L/min/m², što nije uvijek ostvarivo u hemodinamski nestabilnih pacijenata)¹⁰. Druga je prednost konfiguracije VV-ECCO₂R jednostavnost primjene, manja invazivnost bez potrebe za uvođenjem kanile u arteriju (što nosi rizik distalne ishemije ekstremiteta), mogućnost korištenja kanila manjih promjera (15 – 19 F), a može se primjerice i kanilirati jedna središnja vena uz primjenu jedne kanile s dvostrukim lumenom.¹⁰ Izuzev opisanih prednosti smanjenja hiperkapnije, oporavka acidobaznog statusa, rasterećenja dišnih mišića i smanjenja potrebe za invazivnom mehaničkom ventilacijom, sustav ECCO₂R predstavlja potencijalni izvor vaskularnih, hematoloških i drugih sistemskih komplikacija. Valja izdvojiti sljedeće: potreba za antikoagulantima, najčešće heparinom (zbog sporijeg protjecanja krvi kroz sustav i posljedičnim duljim vremenom izloženosti membrani i cijevima uređaja, povećana je sklonost stvaranju ugruška i opstrukciji kanile i/ili cijevi sustava), istovremeno postoji rizik od hemolize, heparinom uzrokovane trombocitopenije (engl. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT tipa II), rizik nastanka pseudoaneurizme, a vrlo ozbiljna komplikacija jest rizik od

ozbiljnoga sistemskog krvarenja. Prema dostupnim podacima, postotak klinički značajnih komplikacija od krvarenja iznosi od 2% do 50%.^{10, 17}

Nadalje, moguće su komplikacije kao i za bilo koji drugi središnji venski pristup: infekcija na mjestu kanilacije, distalna ishemija (u slučaju korištenja AV-konfiguracije), mogućnost lokalne tromboze na mjestu kanile i eventualne tromboembolije, postoji rizik od nastanka hematoma ili pneumotoraksa, a posebne komplikacije vezane su i za sam uređaj – rizik od kvara pumpe, toplinskog izmjenjivača, zračne embolije itd.¹⁰

ECCO₂R u bolesnika s AEKOPB-om – klinički podatci

Idejni princip primjene ECCO₂R-a u AEKOPB-u jest izbjeći potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom (IMV) u slučaju neuspjeha primjene neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (NIV-a ili HFNT-a, terapije visokim protocima kisikom) te lakše odvajanje od ventilatora (IMV-a).

Pregledom literature pronalazi se više studija čije ćemo rezultate ovdje ukratko prikazati (uglavnom se radi o nizovima slučajeva (engl. *case series*), ali nedavno su objavljeni i rezultati randomiziranih multicentričnih kliničkih istraživanja).

Burki i suradnici (2013.) proveli su istraživanje na dvadeset bolesnika s KOPB-om podijeljenih u tri grupe (prva su bili oni na NIV-u s velikom vjerojatnošću za eskalacijom u IMV, druga bolesnici na NIV-u koji nisu mogli biti odvojeni od NIV uređaja, a treća skupina oni bolesnici koji su u više navrata neuspješno odvajani od IMV-a) i zaključili da je uz ECCO₂R statistički značajno smanjenje vrijednosti parcijalnog tlaka CO₂; svi pacijenti iz prve grupe izbjegli su potrebu za IMV-om, pacijenti iz druge grupe uspješno su bili odvojeni od NIV-a, a troje od šest pacijenata odvojeno je od ventilatora u trećoj grupi; jedan je preminuo od posljedica krvarenja, a posljednjih troje iz treće grupe zahtijevalo je i dalje IMV, ali uz manju ventilacijsku potporu.¹⁸

Abrams i suradnici procijenili su mogućnost rane ekstubacije petoro pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a (unutar 72 h) uz ECCO₂R. Medijan vremena ekstubacije iznosio je četiri sata (raspon 1,5 – 21,5 h), uz nastavak ECCO₂R kroz 193,0 ± 76 sati. Svi uključeni bolesnici zadovoljili su primarni ishod. Četvero bolesnika otpušteno je kući, dok je jednome naknadno provedena transplantacija pluća (engl. *bridge to transplant*). Važan ishod koji valja istaknuti bila je fizička aktivnost – pacijenti su bili čak i mobilizirani uz ECCO₂R uređaj za 29,4 ± 12,6 sati, a prehodali su u prosjeku 92 metra. Nisu opisane značajne komplikacije.¹⁹

Kluge i suradnici proveli su multicentrično retrospektivno istraživanje na 21 pacijentu s akutnom glo-

balnom respiratornom insuficijencijom uz ECCO₂R (ovdje korišten termin PECLA; engl. *pumpless extra-corporeal lung-assist*) u usporedbi s odgovarajućim kontrolama (podudarni prema SAPS-II skoru i pH pri prijmu) koji su bili isključivo mehanički ventilirani. Devedeset posto pacijenata liječenih uz PECLA nije zahtijevalo intubaciju, statistički je zabilježeno značajno smanjenje hiperkapnije i porasta pH vrijednosti krvi (uz protok 430 mL/min). Od značajnih komplikacija valja izdvojiti jednu zabilježenu pseudoaneurizmu na mjestu kanile te jedan slučaj HIT-a tipa 2. U usporedbi s kontrolnom skupinom, nije bilo razlike u 28-dnevnoj ili šestomjesečnoj smrtnosti, uz trend prema skraćenom trajanju boravka u bolnici u PECLA grupi ($p=0,056$). Valja istaknuti i statistički značajno manji broj bolesnika koji su traheotomirani u PECLA grupi, dva (10%) u odnosu na četrnaest (67%; $p=0,004$).

Del Sorbo i suradnici, koristeći metodu uparivanja po vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score matching*), evaluirali su metodu ECCO₂R (uz protoke 177 – 333 mL/min kroz jednu 14 Fr kanilu s dva lumena) kao dodatak neinvazivnoj ventilaciji kod bolesnika s rizikom za neuspjeh NIV-a. Kao primarni ishod, određena je kumulativna prevalencija endotrahealne intubacije – u NIV skupini ista je iznosila 33% (95% CI, 14,6 – 57,0), dok je kod NIV+ECCO₂R postotak intubiranih bolesnika iznosio 12% (95% CI, 2,5 – 31,2). Rizik intubacije (engl. *hazard ratio, HR*) statistički je bio značajniji u NIV grupi (HR 0,27, 95% CI, 0,07 – 0,98; $p = 0,047$), u komparaciji s grupom NIV+ECCO₂R. Treba istaknuti kako je čak 52% bolesnika razvilo neki oblik komplikacije – zabilježeno je krvarenje u tri bolesnika, perforacija vene u jednog bolesnika te devet oblika kvara uređaja.²⁰

Slično istraživanje, u obliku slučaj-kontrola, proveli su Braune i suradnici (2016., studija ECLAIR) u pet europskih intenzivnih jedinica na bolesnicima s akutnom globalnom respiracijskom insuficijencijom kod kojih NIV nije polučio boljitak. Dvadeset i pet slučajeva bilo je upareno s jednako toliko kontrola (kriteriji sparivanja bili su dijagnoza, dob, SAPS-II score i pH arterijske krvi) – u 14 (56%) bolesnika u grupi ECCO₂R uspješno je izbjegnuta endotrahealna intubacija (sedmero je intubirano zbog refraktorne hipoksemije, ali ne hiperkapnije, a četvero zbog dodatnoga respiratornog pogoršanja). Ponovno se ističu zabilježeni štetni događaji i komplikacije povezane s ECCO₂R-om, od kojih je najozbiljnije veliko krvarenje koje se pojavilo u devet (36,0%) bolesnika. Kao i u prethodnoj studiji, nije bilo razlike u 90-dnevnoj smrtnosti (28% u obje skupine).²¹

Zanimljivo je i istraživanje niza slučajeva (engl. *case series*) autora Morelli i suradnika (2015.) u bolesnika s hiperkapnijskim respiratornim zatajenjem, refraktor-

nih na NIV terapiju, koji su odbili endotrahealnu intubaciju. Kod navedenih bolesnika, ECCO₂R je uz NIV korišten kao posljednja terapijska opcija; zabilježen je statistički značajan pad parcijalnog tlaka CO₂ uz značajnu razliku u smrtnosti na 28. dan (23,3% u ECCO₂R+NIV vs. 58,1% NIV, $p < 0,001$). Za razliku od prethodnih istraživanja, nisu zabilježena velika krvarenja, ali su opisani ugrušci u izvantjelesnom optoku kod osmero pacijenata, što je zahtijevalo promjenu cijevi izvantjelesnog sustava.²⁷

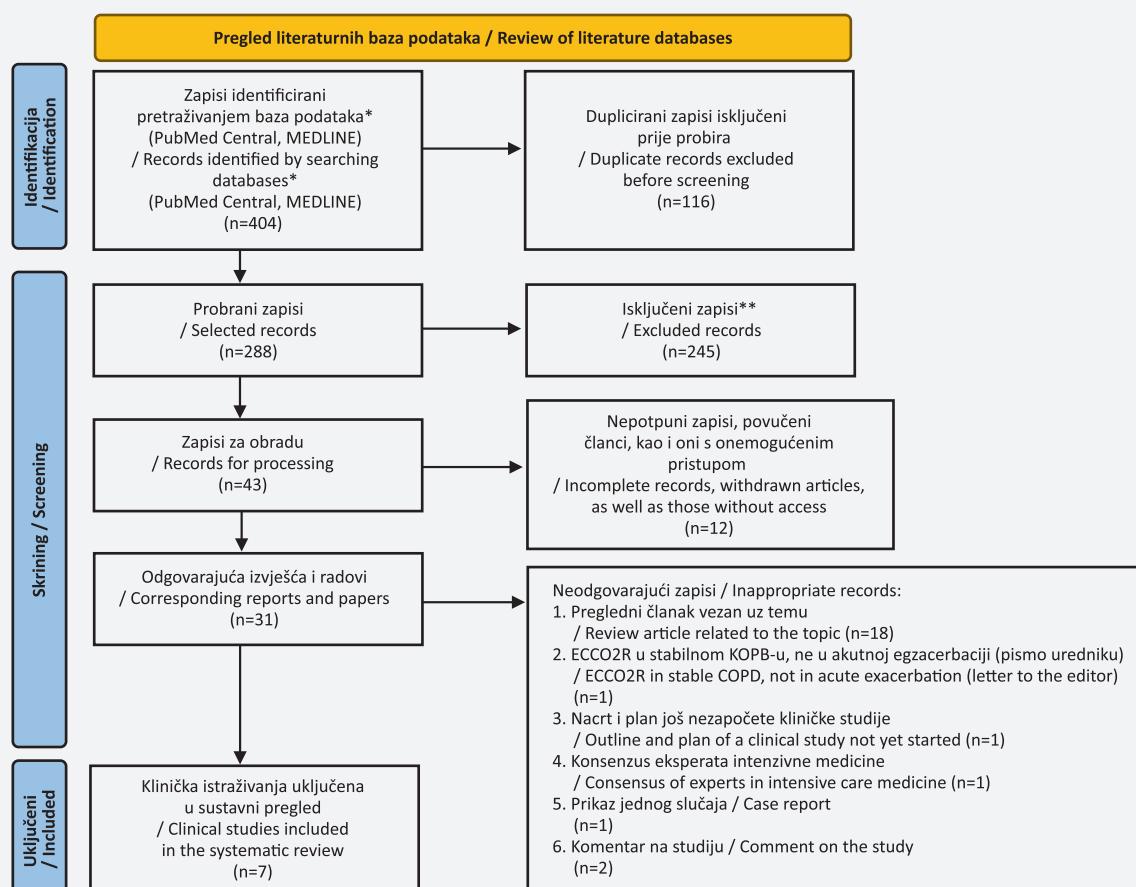
Na zajedničkom skupu četrnaest europskih eksperata intenzivne medicine 2020. godine donesena je konsenzusna odluka o primjeni ECCO₂R-a u bolesnika s AEKOPB-om u slučaju neuspjeha NIV-a. Ciljevi liječenja navedenom metodom uključuju poboljšanje općeg stanja bolesnika, pH > 7,30–7,35, respiratornu frekvenciju <20–25/min, pad PaCO₂ za 10–20%, odvajanje od NIV-a, sniženje koncentracije HCO₃⁻ te hemodinamsku stabilnost.²²

Nadalje, 2022. godine objavljeni su rezultati prve male randomizirane kliničke studije, na osamnaest bolesnika s AEKOPB-om (devet u kontrolnoj skupini, tj. samo NIV, a devet u skupini ECCO₂R+NIV). Pokazano je kako ECCO₂R statistički značajno smanjuje PaCO₂ u krvi te skraćuje potrebu za neinvazivnom ventilacijom (*time-to-NIV-discontinuation* iznosilo je 7 h (raspon 6:18 – 8:30) za skupinu NIV+ECCO₂R, dok je za samo-NIV skupinu iznosio 24:30 h (18:15 – 49:45 h), $p = 0,004$). Međutim, vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja bilo je duže s ECCO₂R-om, a nije bilo ni razlike u smrtnosti nakon 90 dana. Također, u navedenom ispitivanju nisu zabilježene značajne komplikacije.²⁴

Nedavno su objavljeni podatci do sada najvećeg randomiziranoga multicentričnog kliničkog istraživanja VENT-AVOID.²⁵

Za primarni ishod postavljeno je pitanje utječe li ECCO₂R na broj dana bez potrebe za mehaničkom ventilacijom unutar prvih pet dana od randomizacije u bolesnika s AEKOPB-om u kojih NIV nije bio uspješan ili se nisu mogli uspješno odvojiti od IMV-a (time je ovo postalo i prvo randomizirano ispitivanje na temu odvajanja od IMV-a u ECCO₂R). Za razliku od gotovo svih prethodnih istraživanja, ECCO₂R u studiji VENT-AVOID nije pokazala učinkovitost u smislu smanjenja potrebe za mehaničkom ventilacijom. Također, u bolesnika na NIV-u s jasnim kriterijima za neuspjeh NIV-a, a primijenjenim ECCO₂R-om, zabilježena je veća smrtnost (22% vs. 0%, $P = 0,02$), dok kod IMV grupe nije bilo razlike. Navedeno po prvi put sugerira potrebu za oprezom te ograničenje primjene ECCO₂R-a u bolesnika pripojenih na NIV koji zahtijevaju eskalaciju mehaničke ventilacije.²⁵

U drugom segmentu studije ispitivano je odvajanje od IMV-a uz pomoć ECCO₂R-a – broj dana provede-



* Pretraživanje je izvršeno pretragom ključnih riječi uz korištenje Booleovih operatora: Extracorporeal CO₂ (carbon dioxide) removal (ECCO₂R), COPD exacerbation, Non-invasive ventilation, do travnja 2024. / The search was performed by keyword search using Boolean operators: Extracorporeal CO₂ (carbon dioxide) removal (ECCO₂R), COPD exacerbation, Non-invasive ventilation until April 2024.

** Iz probira su isključeni oni radovi čija je tematika vezana za KOPB, ali aktualno u radu ne obrađuju ECCO₂R ili akutnu egzacerbaciju, niti se radi o usporedbi ECCO₂R-a i neinvazivne ventilacije. / Papers whose topic is related to COPD, but currently do not deal with ECCO₂R or acute exacerbation, nor are they about comparing ECCO₂R and non-invasive ventilation, were excluded from the screening.

SLIKA 1. IZVANTJELESNO UKLANJANJE CO₂ U AKUTNOJ EGZACERBACIJI KOPB-A – PRISMA DIJAGRAM
FIGURE 1. EXTRACORPOREAL CO₂ REMOVAL IN ACUTE EXACERBATION OF COPD – PRISMA DIAGRAM

nih bez ventilatora bio je veći uz ECCO₂R i unutar pet i unutar deset dana. Također, to nije produžilo boravak u jedinicama intenzivnog liječenja niti ukupno trajanje bolničkog liječenja.²⁶ (slika 1)

Zaključak

Izvantjelesno uklanjanje CO₂ obećavajuća je dopunska terapijska metoda u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a, uz neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom kao osnovnom metodom liječenja. U bolesnika s AEKOPB-om i neadekvatnim odgovorom na NIV, podaci pokazuju kako se primjenom ECCO₂R-a može pokušati izbjeći endotrahealna intubacija i invazivna mehanička ventilacija. U kritičnih bolesnika s AEKOPB-om koji se liječe invazivnom mehaničkom ventilacijom, ECCO₂R može pridonijeti odvajanju od ventilatora. Suvremeni podaci iz literature za AEKOPB potječu iz nekoliko manjih nizova slučajeva,

uz tek nedavno objavljene prve randomizirane multicentrične kliničke studije na nešto većem broju ispitanika čiji rezultati nisu usuglašeni. Kao i u svim drugim oblicima izvantjelesne cirkulacije, nužna je primjena antikoagulansa uz povećan rizik od ozbiljnih vaskularnih, hematoloških i drugih sistemskih komplikacija, o čemu govore i dostupni klinički podatci. Daljnje kliničke studije pridonijet će još boljem razumijevanju metode i liječenju akutne egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: TK, SB

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: TK, SB

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: TK, SB

KRITIČKA REVIZIJA: TK, SB

LITERATURA

1. Xu JQ, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Deaths: Final data for 2019. National Vital Statistics Reports; vol 70 no 08. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2021.
2. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801261.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J *i sur*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82.
4. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61(3):250–8. doi: 10.1136/thx.2005.041822.
5. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006;61(4):354–61. doi: 10.1136/thx.2005.041830.
6. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7382):185.
7. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM *i sur*. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555–7.
8. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF *i sur*. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1069–76. doi: 10.1164/ajrccm.149.5.
9. Hyzy RC. Clinical and physiologic complications of mechanical ventilation: Overview. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-and-physiologic-complications-of-mechanical-ventilation-overview/print> [Pristupljeno 17. travnja 2024.].
10. Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann Intens Care*. 2019;9(1):79. doi: 10.1186/s13613-019-0551-6.
11. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M *i sur*. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128:721–8.
12. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170103. doi: 10.1183/16000617.0103-2017.
13. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intens Care Med*. 2012;38:210–20.
14. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care*. 2012;16(5):232.
15. Schmidt M, Tachon G, Devilliers CB. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intens Care Med*. 2013;39(5):838–46.
16. Del Sorbo L, Cypel M, Fan E. Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. 2013;2:154–64.
17. Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM. Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Intens Care Med*. 2015;41:1752–62.
18. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F *i sur*. A novel extracorporeal CO(2) removal system: results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest*. 2013;143(3):678–86. doi: 10.1378/chest.12-0228.
19. Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, Agerstrand CL, Thomashow BM, Bacchetta M *i sur*. Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(4):307–14. doi: 10.1513/AnnalsATS.201301-021OC.
20. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P *i sur*. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. *Crit Care Med*. 2015;43(1):120–7.
21. Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S *i sur*. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intens Care Med*. 2016;42(9):1437–44.
22. Combes A, Auzinger G, Capellier G, du Cheyron D, Clement I, Consales G *i sur*. ECCO₂R therapy in the ICU: consensus of a European round table meeting. *Crit Care*. 2020;24(1):490.
23. Gattinoni L, Coppola S, Camporota L. Physiology of extracorporeal CO₂ removal. *Intens Care Med*. 2022;48(10):1322–5. doi: 10.1007/s00134-022-06827-6.
24. Barrett NA, Hart N, Daly KJR, Marotti M, Kostakou E, Carlin C *i sur*. A randomised controlled trial of non-invasive ventilation compared with extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intens Care*. 2022;12:36.
25. Duggal A, Conrad SA, Barrett NA, Saad M, Cheema T, Pannu S *i sur*. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to Avoid Invasive Ventilation During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: VENT-AVOID Trial – A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(5):529–42.
26. Piquilloud L. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: It Depends on the Objective! *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209(5):472–3.
27. Morelli A, D'Egidio A, Orecchioni A, Alessandri F, Mascia L, Ranieri VM. Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients who fail noninvasive ventilation and refuse endotracheal intubation: a case series. *Intens Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A824.