

# Hemoragijske i tromboembolijske komplikacije kod pacijenata s postkardiotomijskom izvantjelesnom membranskom oksigenacijom

---

Vrankić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:095684>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Vrankić**

**Hemoragijske i tromboembolijske komplikacije  
kod pacijenata s postkardiotomijskom  
izvantjelesnom membranskom oksigenacijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kardijalnu kirurgiju pod vodstvom doc. dr. sc. Hrvoja Gašparovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## **POPIS KRATICA**

**ACS** – Acute Coronary Syndrome

**ACC/AHA** – American Colledge of Cardiology/American Heart Association

**AIM** – akutni infarkt miokarda

**AS** – aortalna stenoza

**AV** – atrioventrikulski

**AVR** – Aortic Valve Replacement

**BiVAD** – Biventricular Assist Device

**CABG** – Coronary Artery Bypass Grafting

**CPB** – Cardiopulmonary Bypass

**CVI** – cerebrovaskularni inzult

**DA** – desni atrij

**ECLS** – Extracorporeal Life Support

**ECMO** – Extracorporeal Membrane Oxygenation

**EFLV** – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

**ELSO** – Extracorporeal Life Support Organization

**HK** – hemokultura

**KA** – koronarna arterija

**KE** – koncentrat eritrocita

**KVB** – kardiovaskularna bolest

**KMP** – kardiomiopatija

**LIMA** – Left Interior Mammary Artery

**IABP** – intraaortalna balon-pumpa

**IBS** – ishemijska bolest srca

**ICD** – Implantable Cardioverter Defibrillator

**JIL** – jedinica intenzivnog liječenja

**LAD** – Left Anterior Descending (artery)

**LCX** – Left Circumflex (artery)

**LM** – Left Main (artery)

**LV** – lijevi ventrikul

**LVAD** – Left Ventricular Assist Device

**MVR** – Mitral Valve Replacement

**MR** – mitralna regurgitacija

**NSTEMI** – Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

**NYHA** – New York Heart Association

**OPCAB** – Off Pump Coronary Artery Bypass

**PCI** – Percutaneous Coronary Intervention

**PDA** – perzistentni ductus arteriosus

**PTCA** – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

**RCA** – Right Circumflex Artery

**RVAD** – Right Ventricular Assist Device

**SA** – sinus-atrijski

**SCORE** – Systematic Coronary Risk Evaluation

**STEMI** – ST-Elevation Myocardial Infarction

**TAVI** – Transcatheter Aortic Valve Implantation

**UA** – Unstable Angina

**UZV** – ultrazvuk

**VAD** – Ventricular Assist Device

**VA-ECMO** – Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

**VSD** – ventrikuloseptalni defekt

**VV-ECMO** – Extracorporeal Membrane Oxygenation

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	VIII
SUMMARY .....	IX
1. UVOD .....	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti (KVB).....	1
1.1.1. Ishemijska (koronarna) bolest srca (IBS).....	1
1.1.1.1. Kirurška anatomija koronarnih arterija .....	2
1.1.1.2. Kliničke manifestacije ishemijske bolesti srca.....	2
1.1.2. Zatajivanje srca (ZS) .....	3
1.1.3. Bolesti zalistaka.....	4
1.2. Zahvati u intervencijskoj kardiologiji i kardijalnoj kirurgiji.....	5
1.3. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO) .....	8
2. HIPOTEZA .....	11
3. CILJEVI RADA .....	12
4. MATERIJALI I METODE .....	13
5. REZULTATI.....	15
5.1. Učestalost pozitivno dokazanih mikrobioloških pretraga krvi.....	15
5.2. Trajanje izvantjelesne membranske oksigenacije .....	15
5.3. Povezanost transfuzije koncentrata eritrocita s duljinom trajanja potpore na ECMO-u.....	17
5.4. Učestalost drugih tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija .....	19
5.5. Mortalitet i ishod podrške ECMO-om .....	20

5.6. Usporedba skupine pacijenata preživjelih unutar 30 dana nakon implantacije ECMO-a s onima koji su umrli u periodu unutar 30 dana nakon implantacije ECMO-a.....	22
6. RASPRAVA.....	23
7. ZALJUČAK .....	25
8. LITERATURA.....	26
9. ZAHVALE .....	28
10. ŽIVOTOPIS .....	29



# SAŽETAK

## HEMORAGIJSKE I TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE U PACIJENATA S POSTKARDIOTOMIJSKOM IZVANTJELESNOM MEMBRANSKOM OKSIGENACIJOM

**Marija Vrankić**

Cilj je ovog istraživanja bio opisati dolazi li, i u kojem razmjeru, do tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija kod pacijenata na postkardiotomijskom ECMO-u.

U istraživanje je uključeno 42 pacijenata iz bolničke populacije, od kojih je bilo 24 muškaraca i 18 žena. Svi su ti pacijenti bili podvrgnuti kardijalnim operacijama te im je ECMO ugrađen u kritičnim periodima hemodinamske nestabilnosti. To su, uz komplikacije izazvane od strane ECMO-a, također bitne okolnosti koje su doprinijele komplikacijama i mortalitetu.

Kao pokazatelj opsega najčešće komplikacije (krvarenja), praćena je količina transfundiranih koncentrata eritrocita. Bilježeni su također vrijeme trajanja potpore, pozitivni mikrobiološki nalazi krvi, pojava ishemije noge, plućne embolije i krvarenja iz probavnog trakta te pojava krvarenja iz glave i vrata. Uz određivanje učestalosti navedenih komplikacija, određen je i mortalitet.

Rezultati istraživanja su pokazali korelaciju između trajanja potpore i transfuzije koncentrata eritrocita te prikazali učestalost navedenih komplikacija u navedenoj skupini pacijenata.

Usprkos invazivnosti ove metode i njezinim potencijalno teškim posljedicama, njezin je značaj vrlo velik s obzirom na to da bi velika većina ovih pacijenata umrla bez uvođenja ECMO-a zbog svojeg inicijalnog stanja u trenutku njegove ugradnje.

Ključne riječi: postkardiotomijski, ECMO, komplikacije

## **SUMMARY**

### **HEMORRHAGIC AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POSTCARDIOTOMIC EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION**

**Marija Vrankić**

The aim of this research was to describe if and to what extent thromboembolic and hemorrhagic complications occur in patients with postcardiotomic ECMO.

The research included 42 patients from hospital population out of which 24 men and 18 women. All patients underwent cardiac surgeries and had ECMO implanted in critical periods of hemodynamic instability. Apart from complication caused by ECMO, these were also important circumstances contributing to complications and mortality.

The volume of transfused red blood cells was observed as an indicator of the scope of the most common complication (hemorrhaging). Duration of support, positive hemocultures, occurrence of leg ischemia, pulmonary embolism, hemorrhaging from gastrointestinal system and hemorrhaging from head and neck were also noted. Both frequency of previously mentioned conditions and mortality were determined.

The results showed the correlation between the duration of support and red blood cells as well as the frequency of the previously mentioned complications in this particular group of patients.

Despite the invasiveness of this method and its potentially serious consequences, its significance is great since most of these patients would have died without ECMO implantation due to their underlying conditions at the moment of its implantation.

Key words: postcardiotomy, ECMO, complications

# **1. UVOD**

## **1.1. Kardiovaskularne bolesti (KVB)**

Danas su bolesti srca i krvnih žila po učestalosti prvi uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta. Njihov je udio u ukupnom mortalitetu Europe 48 %, a udio u ukupnom mortalitetu Hrvatske 48,7 %. Unutar kardiovaskularnih bolesti vodeće po učestalosti su ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti koje u Hrvatskoj zajedno čine udio od 35,6 % ukupnog mortaliteta (Kralj i sur. 2013).

Epidemiološkim je istraživanjima utvrđen niz čimbenika koji povećavaju rizik od obolijevanja od KVB: pušenje, prehrana bogata mastima, pretjerana konzumacija alkohola, smanjena tjelesna aktivnost, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, diabetes mellitus, pretilost, dob, spol i nasljeđe (Strnad i sur. 2010). U kliničkoj praksi se koriste SCORE tablice koje procjenjuju rizik od kardiovaskularne smrti na osnovi dobi, spola, pušačkih navika, krvnog tlaka i razine kolesterola u krvi ili odnosa ukupnog kolesterola i HDL-a (Katić i sur. 2013).

### **1.1.1. Ishemijska (koronarna) bolest srca (IBS)**

IBS je stanje koje može biti posljedica različitih uzroka, a kojima je zajedničko obilježje nesrazmjer između potrebe miokarda za kisikom i njegove opskrbe kisikom preko koronarnih arterija. Najčešći uzrok IBS je ateroskleroza koronarnih arterija (>95 %), a kliničke manifestacije ovise o proširenosti ateroskleroze (broju zahvaćenih KA), stupnju suženja KA (u postocima) i brzini kojom je došlo do suženja u arteriji. IBS se pri suženju lumena KA od 75 % klinički manifestira u naporu, a pri suženju većem od 80 % već i u mirovanju (Vrhovac i sur. 2008).

### **1.1.1.1. Kirurška anatomija koronarnih arterija**

Postoje dvije koronarne arterije, lijeva (LM) i desna koronarna arterija (RCA) koje izlaze iz Valsalvinih sinusa korijena aorte. S obzirom na to da se LM vrlo rano dijeli na 2 veće grane, u praksi su nam, uz RCA-u, bitne upravo te dvije grane – prednji interventrikularni ogranak (LAD) i lijeva cirkumfleksna grana (LCX).

LAD se grana na dijagonalne i septalne ogranke te opskrbljuje anterolateralnu stijenku LV-a, prednju plohu DV-a i 2/3 interventrikularnog septuma. LCX daje ogranke za lateralnu stijenku LV-a, u 45 % slučajeva za SA čvor, a može davati i ogranke za AV čvor. U 15 % slučajeva daje stražnji interventrikularni ogranak (PDA) za preostalu trećinu interventrikularnog septuma koji u preostalih 85 % slučajeva polazi od RCA-e. RCA opskrbljuje još i posterolateralnu stijenku LV-a te SA i AV čvorove (Šoša i sur. 2007).

### **1.1.1.2. Kliničke manifestacije ishemijske bolesti srca**

U kroničnom obliku, IBS se može manifestirati kao stabilna angina pectoris, ishemijska KMP i asimptomatska (nijema) ishemija, a akutno u okviru akutnog koronarnog sindroma (ACS) (Damjanov i sur. 2011).

*Stabilna angina pectoris* je najčešći oblik IBS. Manifestira se kao bol, odnosno, nelagoda u prsima, čeljusti, ruci, leđima ili epigastriju i trajanja je do 20 minuta. Tu vrstu boli nazivamo stenokardijom. Uzrokovana je ishemijom miokarda zbog aterosklerotskih suženja KA >70 % te se pojavljuje u uobičajenim obrascima (u većem fizičkom naporu, a smiruje se u odmoru). Terapija počiva na promjeni životnih navika, lijekovima (antihipertenzivi, antiagregacijski lijekovi, nitrati, statini) i koronarnoj revaskularizaciji – perkutanoj (PTCA) i kirurškoj (CABG) (Baliga i sur. 2011).

ACS je skup simptoma koji nastaju kao rezultat akutne ishemije miokarda, a obuhvaća entitete: nestabilnu anginu (UA), NSTEMI i STEMI. Najbitnije su patofiziološke razlike te da

kod UA nema propadanja miokarda, a kod NSTEMI-ja i STEMI-ja miokard propada. ACS se prezentira kao stenokardija koja ne popušta na nitrate, pojavila se prvi put, pojavila se u mirovanju ili je trajanja duljeg od 20 minuta. Često je udružena s mučninom, znojenjem, dispnejom i palpitacijama. UA i NSTEMI se promatraju zajedno jer se do njihove konačne dijagnoze dolazi teže i njihova se konačna terapija može odgoditi nekoliko sati ili čak dana. Najčešće postoje ishemijske promjene u EKG-u, pa ako nema još i povišenja markera miokardijanog oštećenja (troponini, CK, CK-MB, mioglobin), sumnjamo na UA. Ako su u istom slučaju povišeni markeri, sumnjamo na NSTEMI, a ako u EKG-u vidimo elevaciju ST-segmenta ili blok lijeve grane, stanje tretiramo kao STEMI. Početna terapija ACS-a obuhvaća aspirin, nitrate, inhalaciju kisika, morfin i praćenje statusa pacijenta. Ovisno o konačnoj dijagnozi i dostupnosti laboratorija intervencijske kardiologije, terapijske opcije uključuju trombolizu (ako unutar 90 minuta od postavljanja dijagnoze nije dostupan PCI), PCI ili CABG uz akutnu i kroničnu medikamentoznu terapiju (antihipertenzivi, klopidogrel, statini, heparin...). Zlatni standard za liječenje STEMI-ja je primarna PCI.

*Ishemijska KMP* je stanje znatno smanjene funkcije lijevog ventrikula ( $EF < 35\%$ ) koju je uzrokovala IBS. U dijagnostici i terapiji koriste se koronarna angiografija s ili bez angioplastike (Ramrakha 2012).

### **1.1.2. Zatajivanje srca (ZS)**

ZS zahvaća 2-3 % opće populacije, a 10-20 % populacije starosti  $>70$  g. Ono je kompleksni klinički sindrom u kojemu srce ne može podmiriti metaboličke potrebe organizma, a uzroci i precipitirajući čimbenici su mnogi. Važno je izdvojiti slijedeće uzroke koji su ujedno i najčešći: IBS (70 %) i bolesti zalistaka (10 %). Petogodišnje je preživljenje u ZS  $>50\%$ .

Postoji nekoliko klasifikacija ZS koje su bitne zbog svojih različitih uzroka, kliničkih prezentacija i terapije. Spomenut ću samo neke. U okviru akutnog ZS zapravo govorimo o akutnom kardiogenom edemu pluća ili o kardiogenom šoku koji zahtijevaju hitnu intervenciju, dok je kronično stanje podložno postupnim promjenama i potrebno je uočiti eventualna pogoršanja. Ovisno o EF lijeve klijetke razlikujemo sistoličko ZS (EFLV <50 %) i dijastoličko ZS (EFLV >50 %). Prema kliničkim kriterijima, stadij ZS se klasificira prema NYHA klasifikaciji ili, alternativno, prema ACC/AHA stadijima. Terapija je ovisno o stadiju medikamentozna ili kirurška, a može biti i palijativna. Kirurška terapija podrazumijeva ugradnju ICD-a, pacemakera, VAD-a, operaciju zalistaka, CABG i transplantaciju srca (Ramrakha 2012).

### **1.1.3. Bolesti zalistaka**

Bolesti zalistaka su posljedice drugih stanja koja kronično ostavljaju posljedice na miokard zbog promjene hemodinamike unutar srčanih šupljina. Izdvojit ću najčešće i najbitnije.

*Mitralna regurgitacija (MR)* označava vraćanje krvi u atrijske tijekom sistole. Akutna može biti posljedica infektivnog endokarditisa, AIM-a ili traume, a kronična posljedica miksomatozne degeneracije, dilatacije LV-a bilo kojeg uzroka (IBS, dilatativna KMP) itd. Ovisno o stadiju i uzroku, terapija može biti medikamentozna i kirurška (MVR) (Ramrakha 2012).

*Aortalna stenozna (AS)* je najčešća bolest zalistaka (Šoša i sur. 2007). Označava suženje ušća aorte koje može biti kongenitalno (1-2 % populacije) ili stečeno (najčešće kalcifikacija zbog degenerativnih promjena). Za simptomatsku AS metoda izbora je kirurško liječenje u vidu zamjene aortalnog zaliska (AVR) mehaničkom ili biološkom protezom, a kao nekirurška alternativa izvode se TAVI ili balonska aortalna valvuloplastika (Ramrakha 2012).

## 1.2. Zahvati u intervencijskoj kardiologiji i kardijalnoj kirurgiji

Intervencijska je kardiologija doživjela veliki napredak posljednjih godina, a razvila se iz dijagnostičkih metoda kateterizacije srca u današnje, terapijske zahvate. I u dijagnostičkim i u intervencijskim postupcima, pacijent je sediran, a mjesto punkcije se lokalno anestezira. Najprije se Seldingerovom tehnikom pristupa žili, najčešće femoralnoj ili radijalnoj, a rjeđe brahijalnoj arteriji. Uvodi se vodilica, a zatim i kateter u žilu pa se dovodi do ciljnog mjesta u srcu, ovisno koji se zahvat izvodi (Vrhovac i sur. 2008).

*PCI* je naziv koji označava mnoge zahvate u kojima se perkutano tretiraju različita stanja. Tu spadaju PTCA, valvuloplastike, zatvaranje interatrijskog septuma, obliteracija PDA-a i druge. Zahvat može biti elektivan ili hitan. Nakon zahvata slijedi antiagregacijska terapija.

*PTCA* je danas zlatni standard za revaskularizaciju koronarnih arterija kojoj se balonom mehanički proširuje suženje. Često se na nju nadoveže i postavljanje stenta koji ostaje kao trajna potpora žili. U jednom aktu može se izvršiti zahvat na više žila. Indikacije su stabilna angina, ACS, čak i bolesnici u kardiogenom šoku nakon AIM-a (Vrhovac i sur. 2008).

U kardijalnoj kirurgiji pristup za izvođenje većine operacija je medijana sternotomija. Uz to što je uz nju pristup najpregledniji, brzo je izvediva i brzo cijeli. Izvodi se tako da se napravi rez po medijanoj liniji od suprasternalne incizure do lineae albe, pa se zatim po slojevima pristupa do srca (Little i sur. 2010). Većina se operacija u kardiokirurgiji izvodi uz podršku vantjelesnog krvotoka, odnosno, CPB-a. To je vanjski sustav sastavljen od pumpe koja pumpa krv, oksigenatora u kojem se odvija izmjena kisika i ugljikovog dioksida te sustava polietilenskih cjevčica kroz koje prolazi krv. Iz venske kanile koja polazi iz DA, šupljih vena ili eventualno iz femoralne vene krv se skuplja u venski rezervoar iz kojeg odlazi u arterijsku pumpu te prolazi kroz oksigenator. Zatim se vraća u arterijski sustav kroz arterijsku kanilu

koja je u nekoj većoj arteriji - u ascendentnoj aorti, femoralnoj arteriji ili, rjeđe, aksilarnoj arteriji. Za vrijeme trajanja CPB-a pacijentu se intravenski aplicira heparin, a pri odvajanju od CPB-a učini se konverzija protamin-sulfatom (Šoša i sur. 2007). Za vrijeme trajanje vantjelesne cirkulacije učini se i zaštita miokarda od produkata anaerobnog metabolizma, tj. kardioplegija infuzijom hiperkalemične otopine u ascendentnu aortu ili koronarni sinus (Little i sur. 2010).

*Ugradnja premosnice (CABG)* je operativni zahvat koji se izvodi kod pacijenata s IBS prema indikacijama AHA/ACC-a. Radi se o zahvatu u kojem se koristi autograft u vidu arterije ili vene te ga se ugrađuje na određenu KA-u (ili više njih) kako bi se pomoću njega zaobišlo suženje i omogućila opskrba dijela KA-e distalno od suženja. Najčešće se koristi LIMA, a puno rjeđe v. saphena (jer daje loše dugoročne rezultate). Zahvat se izvodi uz CPB. Danas se sve više razvijaju tehnike minimalno invazivne kirurgije, pa tako postoji i OPCAB gdje se kirurška revaskularizacija izvodi bez CPB-a (Šoša i sur. 2007).

*Transplantacija srca* je operacija uglavnom rezervirana za pacijente sa završnim stadijem ZS-a koje je refrakternu na ostalu medikamentoznu i kiruršku terapiju te im je procijenjeno jednogodišnje preživljenje manje od 25 %. Izvodi se uz CPB. Unatoč komplikacijama u vidu odbacivanja i komplikacija imunosupresivne terapije, petogodišnje preživljenje nakon operacije je 70-80 % (Ramrakha i sur. 2012).

*Ugradnja VAD-a* također se koristi za pacijente sa ZS, kako za one na transplantacijskoj listi, tako za one kod kojih je ZS posljedica nekog akutnog zbivanja (AIM, operativni ili postoperativni period kardiokirurškog zahvata). Mogu predstavljati akutnu i kroničnu potporu, kao i potporu desnog (RVAD), lijevog (LVAD) ili oba ventrikula (BiVAD) (Gardner i sur. 2004). Uređaj se sastoji od pneumatske pumpe koja je rigidnog kućišta, a u sebi sadrži dvije komore koje se pune i prazne pod utjecajem pozitivnog i negativnog tlaka te osiguravaju jednosmjernan protok krvi. Pumpa se nalazi izvan tijela bolesnika na prednjoj abdominalnoj



stijenci, a povezana je kanilama s krvotokom. Jedna kanila je povezana na aortu ili plućnu arteriju, a druga (ulazna) na atrij ili ventrikul. Ugradnja VAD-a obavlja se uz CPB (Cohn 2012).

*Ugradnja IABP-a* provodi se najčešće kod pacijenata u kardiogenom šoku, postkardiotomijskom niskom EF, postinfarktnim VSD-om ili akutnom postinfarktnom MR. Može se ugraditi kirurškim putem ili perkutano i postavlja se duž torakalne aorte. Funkcionira na način da se u dijastoli balon puni plinom i tako potiskuje krv retrogradno, odnosno prema luku aorte, pa se tijekom sistole prazni i tako omogućava protok krvi kroz torakalnu aortu i ostatak sistemnog krvotoka. Omjer pulsacija programira se na vanjskom monitoru koji diktira frekvenciju pulsacija ovisno o srčanoj frekvenciji pacijenta (Little i sur. 2010).

### **1.3. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO)**

Ideja vantjelesnog krvotoka postoji od 1950-ih godina kada ju je liječnik John Gibbon počeo razvijati i primjenjivati u vrlo sličnom obliku kao što je u uporabi danas. Njezina uporaba u kardijalnoj kirurgiji raširila se kasnije zahvaljujući liječniku Waltonu Lilleheiu. Osim CPB-a koji se koristi intraoperativno (i opisan je ranije), po uzoru na njega razvio se i ECMO uređaj kako bi omogućio vremenski dužu potporu pacijentima koji trebaju podršku respiratornog i/ili kardiovaskularnog sustava. Sastoji se od istih elemenata, ali s nekim razlikama (Šoša i sur. 2007). CPB se mora ugrađivati u općoj (transtorakalna kanilacija), dok se ECMO može ugraditi i u lokalnoj anesteziji (cervikalna kanilacija); CPB se može koristiti nekoliko sati dok se korištenje ECMO-a mjeri u danima (ovisno o izvorima – 10 do 30 dana); uloga CPB-a je kardiopulmonalna podrška u operacijskoj sali, dok je uloga ECMO-a omogućiti podršku tijekom dužeg vremena, a dok ne nastupi oporavak funkcije srca i pluća (Rodriguez-Cruz i sur. 2016).

Postoje dva modaliteta ECMO-a: venoarterijski (VA) kada se nadomještaju funkcija srca i pluća i venovenski (VV) kada se nadomješta funkcija pluća. Njihova je glavna razlika u mjestima kanilacije, a posljedično tome, imaju i različite indikacije. Kod obje vrste, krv je drenirana iz venskog sustava kroz kanilu uvedenu kroz desnu femoralnu venu do DA. U VA-ECMO-u, oksigenirana krv se vraća kroz kirurški ili perkutano postavljenu kanilu u femoralnu arteriju retrogradnim tokom te tako pruža i cirkulacijsku potporu. U VV-ECMO-u povratak krvi u tijelo je kroz venski sustav, odnosno u DA preko kanile postavljene kroz desnu jugularnu venu. Ovisno o načinu ugradnje, razlikujemo centralni (uz kirurško otvaranje prsnog koša i direktno postavljanje kanila u velike krvne žile ili srce) i periferni (perkutano postavljen) ECMO (Biočina i sur. 2011).

Za vrijeme priključivanja i trajanja potpore na ECMO-u, potrebno je kontinuirano „heparinizirati“ sustav, odnosno primjenjivati heparin da bi se izbjegle tromboembolijske komplikacije. U trenutku ukidanja ECMO potpore, djelovanje heparina se antagonizira protamin-sulfatom. Komplikacije koje nastaju za vrijeme trajanja ECMO potpore su najčešće vezane za primjenu heparina ili, nešto rjeđe, za povišenu sklonost zgrušavanju zbog prolaska krvi kroz sustav cijevi. Najčešća komplikacija za vrijeme trajanja ECMO-a je krvarenje i to iz mjesta kanilacije ili (ako je pacijent neposredno prije bio operiran) mjesta operativnog zahvata. Ostale komplikacije su hemokultura pozitivna na bakterije, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, krvarenje iz sluznica (nazofarinks, usna šupljina, rektum, traheja), hemoragijski ili ishemijski CVI, ishemija noge kroz koju je uvedena kanila, venska tromboza (ELSO 2013).

U tablici je prikazana učestalost nekih komplikacija u postotku prema Ventetuolo i sur. a koje su preuzete iz ELSO Registra:

	Kardijalna indikacija (%)	Pulmonalna indikacija (%)
Krvarenje iz mjesta kanilacije	20	15
Krvarenje iz mjesta operacijskog zahvata	23	14
Pozitivna hemokultura	14	18
Gastrointestinalno krvarenje	4	6
Hemoliza	7	6
DIK	4	3
Ishemijski CVI*	4	2
Hemoragijski CVI*	2	4

\*dokazan UZV-om ili CT-om

S obzirom na to da se koristi kod vitalno ugroženih bolesnika te je invazivna metoda, mortalitet je, razumljivo, značajan. Prema ELSO Registru, ukupno preživljenje svih pacijenata na svim vrstama ECMO-a bila je do kraja 2015. g. 70%. Preživljenje u skupini odraslih kreće se od 40% do 66% ovisno o indikaciji (ELSO 2016).

Prema indikacijama, postoji primarni (u tom slučaju indikacija nije vezana za kardiokirurške zahvate, nego uz akutno kardiopulmonalno zatajenje koje je posljedica predležće bolesti srca) i sekundarni, odnosno, postkardiotomijski ECMO. Postkardiotomijski ECMO je direktno vezan za kardiokirurške zahvate, najčešće indiciran u slučaju nemogućnosti odvajanja pacijenta od CPB-a (intraoperativno, češće) ili u slučaju sindroma niskog srčanog minutnog volumena u ranoj postoperativnoj fazi. U takvim slučajevima, kanilacija je uglavnom centralna (DA i ascendentna aorta), posebno ako je indikacija nemogućnost odvajanja od CPB-a. Treba imati na umu potrebu reeksploracije toraksa, čak i višekratno, zbog zaustavljanja krvarenja iz mjesta kanilacije, pa se pri ugradnji centralnog ECMO-a ponekad odgodi zatvaranje toraksa (Biočina i sur. 2014).

Zbog čestih i opsežnih krvarenja, nadoknada tih gubitaka se postiže transfuzijama koncentrata eritrocita, koncentrata trombocita, svježe smrznute plazme, fibrinogena te koloidnih i kristaloidnih otopina (Vrhovac i sur. 2008).

## **2. HIPOTEZA**

Nul hipoteza glasi da pacijenti na potpori uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju nemaju komplikacije u vidu hemoragijskih i tromboembolijskih incidenata.

### **3. CILJEVI RADA**

Cilj je ovog istraživanja prikazati učestalost komplikacija prvenstveno u vidu krvarenja i tromboembolijskih incidenata kod pacijenata na postkardiotomijskom ECMO-u. U tu svrhu, prikupljani su različiti podaci vezani za komplikacije. U istraživanju su ciljevi:

- Utvrditi učestalost dokazanih mikrobioloških uzročnika u krvi kod pacijenata na ECMO-u.
- Procijeniti trajanje potpore ECMO-om, volumen transfundiranih koncentrata eritrocita i međusobni odnos ovih dvaju parametara.
- Odrediti učestalost rjeđih komplikacija (ishemija noge, plućna embolija, krvarenje iz glave i vrata te krvarenje iz probavnog sustava).
- Ustanoviti zastupljenost različitih ishoda nakon implantacije ECMO-a.
- Usporediti odnos trajanja potpore ECMO-om i količine transfundiranih eritrocita između skupine preživjelih i skupine umrlih unutar 30 dana od implantacije ECMO-a.

## 4. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je uključivalo odrasle pacijente oba spola koji su između 2010. i 2015. g. liječeni na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Uključeni su svi pacijenti čiji su podaci bili dostupni, a kojima je bio ugrađen ECMO uređaj i to postkardiotomijski, odnosno, zbog neodvajanja od CPB-a u operacijskoj sali ili zbog hemodinamske nestabilnosti u ranom poslijeoperacijskom periodu nakon različitih kardiokirurških zahvata. Podaci su bili analizirani retrospektivno. Ukupan broj pacijenata iznosio je 42, prosječne starosti 60 godina uz SD od  $\pm 12$  godina.(Tablica 1), a raspon godina se kretao između 38 i 79 godina. Od toga je muškaraca bilo 24, prosječne starosti 59 godina, a žena 18, prosječne starosti 63 godine. U skupini muškaraca broj godina se kretao od 38 do 79 godina, a u skupini žena od 40 do 76 godina.

Izvori podataka bili su nalazi i podaci iz Bolničkog informacijskog sustava Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb te nalazi i podaci iz povijesti bolesti i protokola intenzivnog liječenja sa Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb.

*Tablica 1.* Dobna raspodjela ispitivane skupine. (N=broj pacijenata; A=prosječna vrijednost; SD=standardna devijacija)

	Dob (god.)
N	42
A $\pm$ SD	60 $\pm$ 12

Podaci koji su bili prikupljeni su obrađivani i prikazani pomoću programa Dell Statistica i Excel 2013, Microsoft Office (Microsoft, SAD). U statističkoj analizi podaci i rezultati su prikazani deskriptivnom statistikom, a distribucija podataka je testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom na normalnost raspodjele, te su korištene korelacijske matrice i t-test za male nezavisne uzorke.



## 5. REZULTATI

### 5.1. Učestalost pozitivno dokazanih mikrobioloških pretraga krvi

Od 42 pacijenata, u njih 17 je evidentirana pozitivna hemokultura što predstavlja učestalost te komplikacije od 40 % (Tablica 2).

Tablica 2: Učestalost pozitivnih hemokultura. (HK=hemokultura)

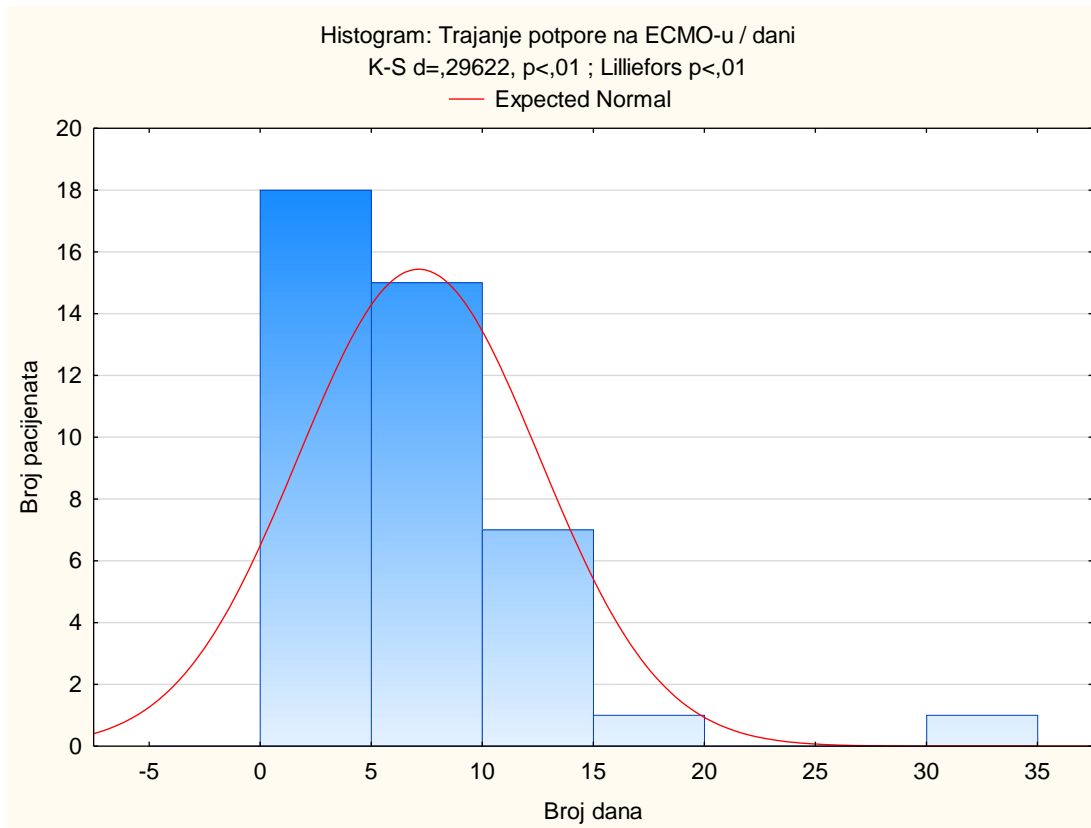
	Broj pacijenata	%
Pozitivna HK	17	40

### 5.2. Trajanje izvantjelesne membranske oksigenacije

Prosječno trajanje potpore ECMO-om je bilo prosječno 7 dana sa  $SD = \pm 5$ , maksimumom od 32 i minimumom od 1 dana (Tablica 3 i Slika 1).

Tablica 3: Trajanje ECMO potpore u danima. (N=broj pacijenata; A=prosječna vrijednost; SD=standardna devijacija)

	Dani
N	42
A $\pm$ SD	7 $\pm$ 5



Slika 1: Trajanje ECMO potpore u danima

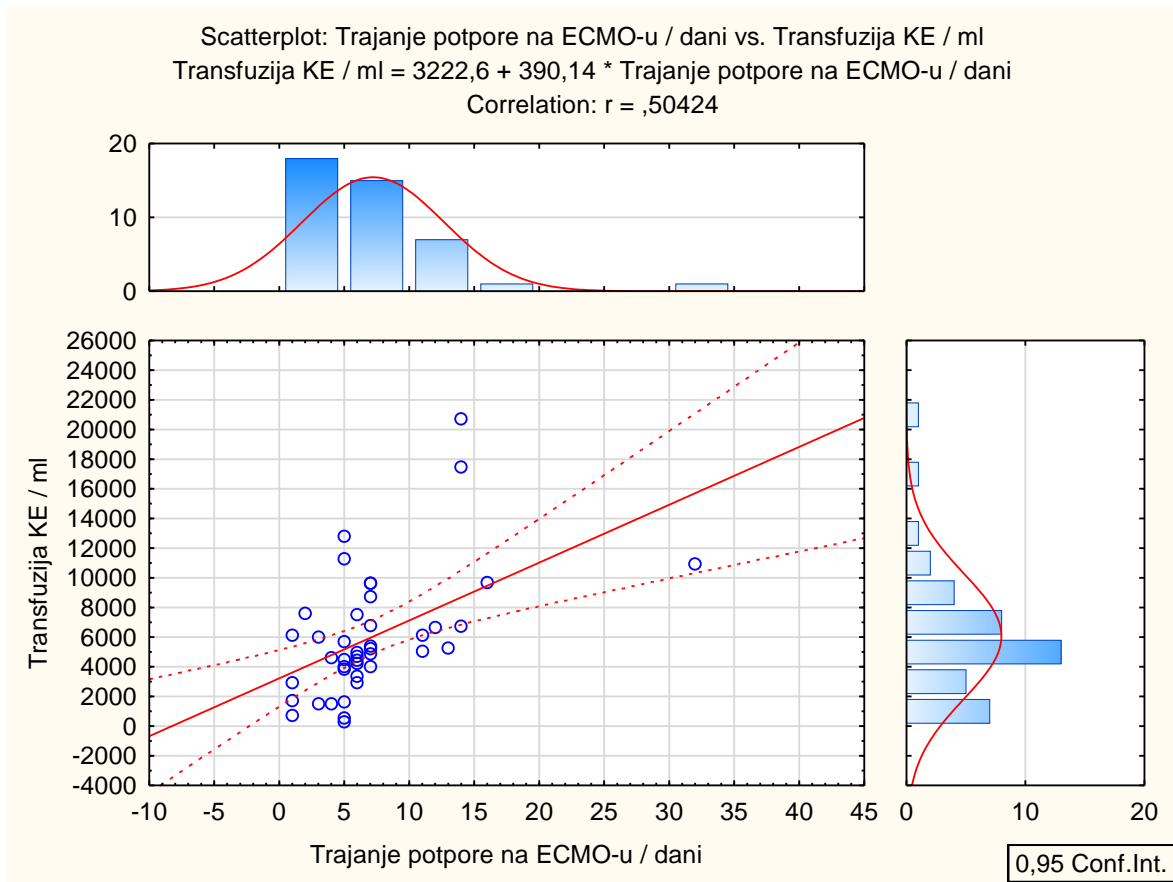
### 5.3. Povezanost transfuzije koncentrata eritrocita s duljinom trajanja potpore na ECMO-u

Najznačajnija je komplikacija kod ovog oblika potpore krvarenje zbog kontinuirane terapije heparinom. Kao pokazatelj krvarenja vrlo je bitan volumen nadoknade gubitka krvi, posebno transfuzijama koncentrata eritrocita koja je mjerena u mililitrima (Tablica 4).

*Tablica 4:* Ukupni volumen transfuzije koncentrata eritrocita u mililitrima. (N=broj pacijenata; A=prosječna vrijednost; SD=standardna devijacija)

	Transfuzija KE (ml)
N	42
A ± SD	6009 ± 4198
Ukupno transfundirano	252390

Jedno od pitanja u istraživanju je korelacija između količine transfundiranih KE-a i trajanja potpore. Učinjenom analizom dobiva se iznos korelacije između ovih dviju varijabli koji je  $r=,50424$  što znači da postoji pozitivna, nepotpuna korelacija između količine transfundiranih koncentrata eritrocita i dana provedenih na potpori. Testiranjem značajnosti koeficijenta korelacije  $r$  dobili smo  $t=3,693$  uz razinu rizika  $p=0,01$  te da je  $t>t_{gr}(1\%)$ ,  $p<0,01$  što znači da je korelacija statistički značajna (Slika 2).



Slika 2: Povezanost transfuzije koncentrata eritrocita i trajanja potpore na ECMO-u

#### 5.4. Učestalost drugih tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija

Tijekom prikupljanja podataka praćene su i ostale komplikacije u vidu tromboembolijskih i hemoragijskih incidenata, ali samo se za neke sa sigurnošću može utvrditi učestalost zbog manjkavosti i nepotpunosti prikupljenih podataka. U Tablici 4 su prikazane komplikacije i njihova učestalost. Kod 4 pacijenata zabilježena je pojava ishemije noge koja je posljedica kanilacije u femoralnoj regiji, u 2 pacijenata pojava plućne embolije (oba slučaja su zabilježena kod pacijenata ženskog spola), u 1 pacijenta slučaj krvarenja iz područja glave i vrata (nazofarinks) koje je zahtijevalo tamponadu i u 3 pacijenata krvarenje iz probavnog sustava. U zadnja 3 slučaja krvarenja zabilježeni su samo incidenti koji su bili dijagnosticirani endoskopski (ezofagogastroduodenoskopski).

Tablica 5: Učestalost praćenih komplikacija

	Broj pacijenata	%
Ishemija noge	4	10
Plućna embolija	2	5
Krvarenje iz glave i vrata	1	2
Krvarenje iz probavnog trakta*	3	7

\*verificirano endoskopski

## 5.5. Mortalitet i ishod podrške ECMO-om

Zabilježen je ishod podrške ECMO-om i, kao jedan od najbitnijih faktora, praćen je 30-dnevni mortalitet pacijenata koji ukupno iznosi 60 % (25 pacijenata). Zabilježena je i razlika unutar skupine umrlih ovisno o tome jesu li umrli nakon odvajanja (19 %) ili za vrijeme trajanja potpore ECMO-om (41 %) (Tablica 6).

Tablica 6: Mortalitet (umrli unutar 30 dana od implantacije ECMO-a)

	Broj pacijenata	% *
Umrli (ukupno)	25	60
Umrli nakon odvajanja od ECMO-a	8	19
Umrli za vrijeme trajanja ECMO-a	17	41

\*od ukupnog broja pacijenata

Zabilježena su 4 različita ishoda potpore ECMO-om: odvajanje kod 21 pacijenta (50%), smrt za vrijeme trajanja kod njih 18 (43 %), zamjena drugom potporom, konkretno VAD-om u 2 pacijenata i transplantacija srca u 1 pacijenta (Tablica 7). Broj pacijenata koji su umrli za vrijeme trajanja potpore ECMO-om u tablicama 6 i 7 se ne podudara jer je jedna pacijentica umrla na ECMO-u, ali nakon više od 30 dana (32. dan), pa ne ulazi u statistiku 30-dnevnog mortaliteta iz Tablice 6.

*Tablica 7: Ishod implantacije ECMO-a*

	Broj pacijenata	% *
Odvajanje od ECMO-a	21	50
Umrli za vrijeme trajanja ECMO-a	18	43
ECMO zamijenjen VAD-om	2	5
ECMO zamijenjen transplantacijom srca	1	2

## 5.6. Usporedba skupine pacijenata preživjelih unutar 30 dana nakon implantacije ECMO-a s onima koji su umrli u periodu unutar 30 dana nakon implantacije ECMO-a

Od ukupno 42 pacijenta, unutar 30 dana od implantacije ECMO-a 17 je bilo živo, a 25 umrlo.

Uspoređujući rezultate volumena transfuzija KE između te dvije skupine, uočeno je da nema statistički značajne razlike u volumenu transfuzije KE-a između umrlih i živih ( $t=-1,663$ ,  $df=40$ ,  $p=0,1041$ ) (Tablica 8).

Tablica 8: Usporedba skupina živih i umrlih unutar 30 dana od implantacije ECMO-a prema volumenu transfundiranih koncentrata eritrocita

	Živi (17)	Umrli (25)
A $\pm$ SD	4730 $\pm$ 2837	6879 $\pm$ 4775

Uspoređujući vrijeme trajanja potpore ECMO-om između istih dviju skupina, uočeno je da nema statistički značajne razlike između trajanja potpore kod živih i umrlih ( $t=-0,1962$ ,  $df=40$ ,  $p=0,845$ ) (Tablica 9).

Tablica 9: Usporedba skupina živih i umrlih prema trajanju ECMO potpore

	Živi (17)	Umrli (25)
A	7	7



## 6. RASPRAVA

Za potrebe je ovog istraživanja uzet prigodan uzorak bolničke populacije Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb. Uključuje sve pacijente čiji su podaci bili dostupni, a kojima je ugrađen postkardiotomijski ECMO, odnosno, svima onima kojima je ugrađen bilo za vrijeme trajanja kardiokirurške operacije zbog nemogućnosti odvajanja od CPB-a, bilo u ranom postoperativnom periodu zbog snižene funkcije srca (hemodinamske nestabilnosti). Uključeni su pacijenti od početka 2010. do kraja 2015. godine.

Kod pacijenata podvrgnutih kirurškim operacijama postoji izvjestan rizik od infekcije. Isto vrijedi za pacijente koji duže vremena borave u bolnici, u kritičnom su stanju ili podvrgnuti invazivnim dijagnostičkim ili terapijskim metodama, kao što je ECMO. U promatranoj populaciji praćeni su rezultati hemokultura te su zabilježeni slučajevi kada bi barem jedna od njih bila pozitivna. Dobivenom rezultatu učestalosti od 41 % treba pristupiti s oprezom jer je očekivano viši zbog obilježja prethodnih kardiokirurških zahvata, a i predležućih bolesti. Prema ELSO Registru, učestalost pozitivnih hemokultura općenito za kardijalne indikacije za ugradnju ECMO-a je 14 %.

U bilježenju je trajanja potpore ECMO-om i volumena transfundiranih KE bio smisao utvrditi postoji li povećana potreba za transfuzijama KE s obzirom na količinu trajanja ECMO potpore. Volumen transfuzije KE na neizravan način govori u prilog krvarenju koje je glavna i najčešća komplikacija tijekom trajanja potpore ECMO-om (ELSO 2013). Dokazana je pozitivna statistička korelacija između tih dvaju parametara što je bilo i očekivano s obzirom na to da se tijekom boravka na ECMO-u pacijentima kontinuirano daje heparin koji podržava krvarenje. U grafu prikazanom u rezultatima (Slika 2) vidi se linearna povezanost ovih dvaju parametara te ukupan volumen transfundiranih KE-a za svakog pacijenta. Dva se pacijenta

izdvajaju – volumeni su transfundiranih KE-a u njihovim slučajevima značajno viši u odnosu na druge pacijente s istim trajanjem potpore. Zbog toga postoji mogućnost da povećanjem uzorka može doći do promjene u nagibu pravca grafa, tj. pravac bi mogao postati strmiji. Za razjašnjenje bismo trebali povećati uzorak, ali s obzirom na to da je broj pacijenata na postkardiotomijski ugrađenom ECMO-u generalno oskudan, trebalo bi voditi kohortu tih pacijenata narednih nekoliko godina pa ponoviti slično istraživanje.

Praćene su i ostale, rjeđe, komplikacije koje su također posljedica implantacije ECMO-a te su ovdje izdvojene samo one koje je bilo moguće sa sigurnošću medicinsko-dijagnostički utvrditi.

Na kraju, utvrđen je mortalitet ove populacije pacijenata koji iznosi 60 %, a koji se uklapa u rezultate na globalnoj razini te se za odrasle kreće između 40 i 66 %, ovisno o indikaciji (ELSO 2016). Između skupine preživjelih i umrlih nije nađena statistički značajna razlika niti u trajanju potpore niti u količini transfundiranih KE-a što je prikazano u rezultatima.

## 7. ZALJUČAK

U istraživanju su opisane neke od komplikacija boravka na ECMO potpori – krvarenje, kao najčešća komplikacija, čiji je indirektni pokazatelj bila volumen transfundiranih eritrocita, te učestalost ishemije noge, plućne embolije, krvarenja iz glave i vrata te krvarenja iz probavnog sustava. Dobiveni se podaci mogu usporediti s nekom drugom sličnom skupinom ili koristiti u praćenju uspješnosti i kvalitete rada Klinike. Početni su ciljevi istraživanja bili puno širi i uključivali usporedbu pacijenata prema primarnoj bolesti ili operacijskom zahvatu koji je prethodno izveden, ali se zbog nepotpunosti podataka i tehničkih poteškoća takva analiza u ovom istraživanju nije uspjela provesti. Mana ovog istraživanja bila je upravo retrospektivnost zbog čega sam nailazila na nepotpune ili dvosmislene rezultate zbog čega većina promatranih parametara nije bila podložna analizi niti je shodno tome uopće spomenuta u ovome istraživanju. Za detaljnu analizu ostalih komplikacija ove metode trebalo bi voditi prospektivno istraživanje s unaprijed definiranim ciljevima kako bi rezultati bili vjerodostojniji.

Unatoč relativno visokoj smrtnosti, važnost je upotrebe ove metode za potporu rada srca neupitna, posebno s obzirom na ozbiljnost indikacija za ugradnju kod kojih bi bez ugradnje potpore smrtnost bila još veća. Zajedničkim će se izmjenama iskustava i skupljanjem podataka među liječnicima koji koriste ECMO dolaziti do novih spoznaja i boljih metoda liječenja, a samim time, i boljih ishoda za pacijente. S obzirom na to da su skupine pacijenata na postkardiotomijskom ECMO-u relativno male, treba voditi prospektivna kohortna istraživanja, težiti izradi sustavnih pregleda i izradi metaanaliza manjih istraživanja, kao i proširenju i stvaranju registara kao što je ELSO Registar.

## 8. LITERATURA

Baliga BB et al. McGraw-Hill Specialty Board Review Cardiology. New York etc.: McGraw-Hill Companies; 2011.

Biočina B, Petričević M, Belina D, et al. Results of extracorporeal life support implementation in routine clinical practice: single center experience. Croatian Medical Journal. 2014;55(6):600-608. doi:10.3325/cmj.2014.55.600.

Biočina B, Petričević M, Gašparović H, Burcar I. Portabilna ECMO/ECLS potpora kao novi vid liječenja vitalno ugroženih bolesnika. Medix. 2011 Oct ; 96:63-64.

Cohn LH. Cardiac surgery in the adult. New York etc.: McGraw-Hill Companies; 2012.

Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija: Bolesti srca. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

Extracorporeal Life Support Organization. ECLS registry report. [Internet] Ann Arbor; 2016 Jan [pristupljeno 11.6.2016.]. Dostupno na: [www.elsonet.org](http://www.elsonet.org)

Extracorporeal Life Support Organization. ELSO guidelines for cardiopulmonary extracorporeal life support. [Internet] Ann Arbor; 2013 Nov [pristupljeno 11.6.2016.]. Dostupno na: [www.elsonet.org](http://www.elsonet.org)

Gardner TJ, Spray TL. Operative Cardiac Surgery. London: Hodder Arnold; 2004.

Katić M, Švab I. Obiteljska medicina: Bolesti i zdravstveni problemi. Zagreb: Alfa; 2013.

Kralj V, Sekulić K, Šekerija M, Ćorić T, Tomić B, Stevanović R, Jelavić M.

Kardiovaskularne bolesti kao prioritetni javnozdravstveni problem u svijetu:

Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2013.

Little AG, Merrill WH. Complications in cardiothoracic surgery: Avoidance and treatment. Oxford etc.: Wiley-Blackwell; 2010.

Ramrakha P, Hill J. Oxford handbook of cardiology. Oxford: Oxford University press; 2012.

Rodriguez-Cruz E, Walters H, Aggarwal S. Extracorporeal membrane oxygenation [Internet]. 2015 Sept 16 [pristupljeno 11.6.2016.]. Dostupno na:  
<http://emedicine.medscape.com/article/1818617-overview#a1>

Strnad M, Vorko Jović A, Rudan I. Epidemiologija kroničnih nezaraznih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.

Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija: Kardiokirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.

Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal Life Support in Critically Ill Adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014; 190(5):497-508. doi:  
10.1164/rccm.201404-0736CI.

Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

## 9. ZAHVALE

Ovim putem želim najprije iskreno zahvaliti svome mentoru, doc. dr. sc. Hrvoju Gašparoviću koji je svojim savjetima potaknuo stvaranje ovoga rada.

Zahvaljujem predstojniku Klinike za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb, prof. dr. sc. Bojanu Biočini, koji mi je odobrio izradu rada na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb, te predstojniku Klinike za kirurgiju KBC-a Zagreb, prof. dr. sc. Davoru Mijatoviću, koji mi je odobrio izradu rada na Klinici za kirurgiju KBC-a Zagreb.

Zahvaljujem dr. med. Luciji Svetini na vrlo korisnim idejama i savjetima oko teme rada te pomoći pri pretraživanju podataka, također i dr. med. Petri Pervan na pomoći oko pretraživanja podataka.

Veliko i iskreno hvala gospođi Jadranki Radnić Salijeovski i gospođici Ani Bručić na pomoći pri pretraživanju podataka Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.

Zahvaljujem Svenu Želaliću na velikoj pomoći u nabavljanju literature, kritičkim savjetima i moralnoj podršci te Ivani Vrankić na pomoći oko statističke analize.

Hvala Adamu Vrbaniću na tehničkoj pomoći, savjetima, nezamjenjivom razumijevanju i moralnoj podršci.

Želim zahvaliti Dolores i Sanji koje su u svakom trenutku vjerovali u mene i hrabrile me.

Zahvaljujem svojoj majci Tereziji i sestrama Ivani, Andrei i Mirjani koje su mnogo žrtvovali radi mog uspjeha.

Hvala i mnogim drugim ljudima koji su vjerovali u mene!

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 12.11.1991. u Čapljini, BiH. Osnovnu školu i opću gimnaziju završila sam u Zagrebu. 2010. g. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam aktivna članica CroMSIC-a, EMSA-e i Pedijatrijske sekcije. Tijekom kolovoza 2015. g. obavljala sam kliničku praksu u Valenciji (Španjolska) na Odjelu za intenzivno liječenje. Posljednjih 7 godina voditeljica sam vokalno-instrumentalnog sastava u kojemu također sviram gitaru i pjevam. Aktivno se služim engleskim i španjolskim jezikom.

Marija Vrankić