

# Uloga medicinskog tehničara perfuzioniste u ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (ecmo)

---

Jelovečki, Mladen

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:823001>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Mladen Jelovečki**

**Uloga medicinskog tehničara perfuzioniste u  
izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO)**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Mladen Jelovečki**

**Uloga medicinskog tehničara perfuzioniste u  
izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO)**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC Zagreb – Rebro pod vodstvom prof. dr.sc. Bojana Biočine i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Zahvala

Iskrena zahvala svima koji su mi pomogli pri ostvarenju ovog rada.

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr. Bojanu Biočini , dr.med. na svim savjetima, razumijevanju i strpljenju prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se Predsjedniku povjerenstva prof. dr. Hrvoju Gašparoviću, dr.med. i članu Povjerenstva doc.dr. Tomislavu Kopjaru,dr.med.

Također zahvaljujem dr.med. Mati Petričeviću na nesebičnoj pomoći te svojim kolegama perfuzionistima iz kardiokirurške sale KBC „Rebro“ Zagreb koji su mi bili velika podrška tijekom dvije godine studiranja.

Za kraj zahvaljujem svojoj obitelji,supruzi Kristini , kćeri Luciji, sinu Luki, mami Miri koji su mi pružili neizmjernu podršku i vjerovali u mene do kraja.

Ovaj rad posvećujem pokojnom ocu Dragutinu koji nije uspio dočekati još jednu moju diplomu na koju bi zasigurno bio ponosan.

## Sadržaj

## Contents

Zahvala .....	4
Sadržaj .....	5
SAŽETAK:.....	8
SUMMARY .....	10
UVOD - KRATKI OSVRT NA ECMO TEHNOLOGIJU .....	11
KOMPONENTE ECMO SISTEMA .....	13
PUMPA.....	17
OKSIGENATORI.....	21
KANILE ZA VASKULARNI PRISTUP .....	23
PROBLEMI U UPRAVLJANJU ECMO POTPOROM.....	26
Zračna embolija .....	26
Distenzija lijeve klijetke na VA ECMO-u.....	27
INDIKACIJE ZA ECMO POTPORU.....	28
USPOSTAVA ECMO POTPORE I TEHNIKE KANILACIJE .....	30
EKSTRAKORPORALNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA I HEMOSTAZA .....	33
Patofiziologija odgovora koagulacijskog sustava u dodiru s umjetnom membranom .....	34
Incidencija komplikacija vezanih uz hemostazu .....	35
Sistemska antikoagulacija.....	36
Budućnost hemokompatibilnosti ECMO sustava.....	39

ODVAJANJE OD ECMO POTPORE .....	40
Klinički ishodi bolesnika na VA ECMO potpori: .....	40
Prediktori smrtnog ishoda kod bolesnika odvojenih od ECMO potpore.....	40
Prediktori uspješnog odvajanja od VA ECMO potpore .....	41
Uvjeti neophodni za odvajanje bolesnika od ECMO potpore .....	42
Strategije za pokušaje odvajanja od ECMO potpore:.....	44
Transtorakalna (TTE) vs. transezofagijska (TEE) ehokardiografija: .....	46
Hemodinamske procjene u tijeku pokušaja odvajanja od ECMO potpore.....	46
Upravljanje antikoagulacijom prilikom odvajanja od ECMO-a.....	47
Dodaci koji pomažu procesu odvajanja od ECMO-a .....	47
Predložena strategija za odvajanje od ECMO-a .....	49
KOMPLIKACIJE VA ECMO POTPORE.....	52
ISHEMIJA UDOVA.....	52
MOŽDANI UDAR .....	53
KRVARENJE.....	53
INFEKCIJA.....	53
HARLEQUIN SINDROM .....	54
NJEGA BOLESNIKA NA ECMO POTPORI.....	55
Njega mjesta kanilacije za ECMO potporu .....	56
Rana mobilizacija ECMO bolesnika .....	58
Sestrinska njega – važnost detekcije i prevencije sistemskih komplikacija vezanih za ECMO.....	59

Hematološke komplikacije.....	60
Infektivne komplikacije ECMO bolesnika .....	61
Kardiopulmonalne komplkikacije ECMO bolesnika.....	61
Neurološke komplikacije .....	61
Zaključak.....	62
REFERENCE .....	63
ŽIVOTOPIS .....	74



SAŽETAK:

## **ULOGA MEDICINSKOG TEHNIČARA PERFUZIONISTE U IZVANTJELESNOJ MEMBRANSKOJ OKSIGENACIJI (ECMO)**

Mladen Jelovečki

Izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. **Extra Corporeal Membrane Oxygenation**) je tip izvantjelesne cirkulacije koji se koristi u liječenju niskog srčanog rada i narušenog difuzijskog kapaciteta pluća. Primjenjuje se za cirkulacijsku i/ili respiracijsku potporu jednom kada su ostali oblici liječenja iscrpljeni. Vid je liječenja hemodinamski nestabilnih bolesnika sa i bez komponente respiratornog zatajenja. Očekivano trajanje liječenja je od nekoliko dana do nekoliko tjedana, ovisno o indikaciji. Kod kardioloških bolesnika, glavne indikacije za ECMO liječenje uključuju kardiogeni šok, refraktornu ventrikularnu tahikardiju, planiranje i organizacija visokorizičnih invazivnih procedura ili komplikacija istih dok je kod kardiokirurških bolesnika najčešća indikacija poslijekardiotomijski kardiogeni šok.

Osnovna ideja u procesu liječenja ECMO terapijom je ideja tzv. “terapije premoštenja” npr. premoštenje do oporavka funkcije srca, premoštenje do konačnog modaliteta liječenja (trajna mehanička cirkulacijska potpora) ili premoštenje do donošenja daljnjih odluka o liječenju bolesnika. U razumijevanju indikacija za ECMO potporu, važno je razumijeti kontraindikacije za liječenje, a koje uglavnom uključuju bolesnika kod kojih je izliječenje neizvedivo i kod kojih ne postoji mogućnost daljnjeg liječenja po uspostavi ECMO potpore ili npr. ireverzibilni centralni neurološki deficit.

ECMO kao vid liječenja predmet je konstantne evolucije i u tom procesu je razumijevanje indikacija i kontraindikacija ključno. Također, neophodno je razumijeti kako logiku, tako i logistiku potrebnu za: 1) uspostavljanje ECMO potpore, 2) provođenje ECMO potpore na dnevnoj bazi, 3) proces odvajanja od ECMO potpore te 4) njegu bolesnika i savladavanje

izazova koji se javljaju u svakodnevnoj rutini kod liječenja bolesnika na ECMO potpori.

Ključne riječi: ECMO , kardiogeni šok , respiratorno zatajenje

## SUMMARY

### **CHALLENGES IN THE APPLICATION OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO) – A SPECIFIC AREA OF RESPONSIBILITY OF THE MEDICAL TECHNICIAN (PERFUSIONIST)**

Mladen Jelovečki

The Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) is a type of extracorporeal circulation used to treat low cardiac output and inadequate gas exchange in the lungs. It is used as circulatory and/or respiratory support, once other modes of treatment have been exhausted. ECMO presents a short-term treatment modality for hemodynamically unstable patients (*ie.* cardiogenic shock) with or without respiratory failure. Depending of the indication for treatment, the ECMO support may last from a couple of days to a couple of weeks. The main indications for ECMO support are as follows: cardiogenic shock, refractory ventricular tachycardia, high risk invasive percutaneous invasive procedures, postcardiotomy acute heart failure.

Basically, ECMO is used as a bridge to a more durable line of management, *ie.* bridge to decision, bridge to recovery, or bridge to long term mechanical circulatory support.

Contraindications for ECMO include irreversible neurologic injury, irreversible end-organ failure, unwitnessed cardiac arrest and lack of a more definitive exit strategy. Decision to institute ECMO in patients who are not candidates for heart transplantation or durable mechanical circulatory support should be weighed very carefully. Herein I present the following principles and logistics of ECMO patient management and nursing care: 1) ECMO implementation 2) daily management of ECMO patients 3) ECMO weaning strategies 4) ECMO patient nursing care and challenges that occur on daily basis.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation cardiogenic shock, respiratory failure

## UVOD - KRATKI OSVRT NA ECMO TEHNOLOGIJU

Upotreba ECMO-a u kardiovaskularnom zatajenju je sve više u upotrebi. Studija CESAR (engl. conventional ventilatory support vs membrane oxygenation for severe adult respiratory failure ) pokazala je superiornost ECMO potpore naspram konvencionalne ventilacijske potpore u respiratornom zatajenju (1). Prema ELSO registru, broj ECMO procedura na odraslim bolesnicima porastao je za 1180% u proteklom desetljeću s manje od 200 procedura između 1997. i 2007. godine pa do preko 2000 procedura do danas. Broj procedura se konstantno povećava i vjerojatno je dan danas bitno veći od brojeva koji su dostupni u registrima. Paralelno s rastom broja ECMO procedura raste i broj ECMO centara. Glede indikacija za ECMO potporu, one su predmet konstantne evolucije. U proteklom desetljeću, primarna indikacija se promijenila s poslijekardiotomijskog ECMO-a (kirurški bolesnici) na multikauzalni kardiogeni šok i kardijalni arest liječen od strane multidisciplinarnog tima koji uključuje i kardiologe, ili su kardiolozi primarno uključeni u ECMO modalitet liječenja kardijalnog zatajenja. Udio poslijekardiotomijskog ECMO-a se postupno smanjuje s 56.9% u 2002. godini do 37.9% u 2012. Pad proporcije poslijekardiotomijskog ECMO-a odvija se u isto vrijeme s generalnim porastom broja procedura VA ECMO-a (2). Postoji više faktora koji su doprinijeli općoj ekspanziji broja ECMO procedura među kojima izdvajamo:

Dostupnost oskigenatora s duže trajnosti i prijenosnih ,tj. prenosivih ECMO sistema.

Mogućnost VA ECMO-a je da omogući lijevostranu, desnostranu i biventrikularnu potporu.

Jednostavnost implantacije ECMO-a, bilo u laboratoriju za kateterizaciju ili uz sami krevet bolesnika.

Pobliže upoznavanje i familijariziranje kardiologa i kirurga s tehnologijom ECMO sistema,

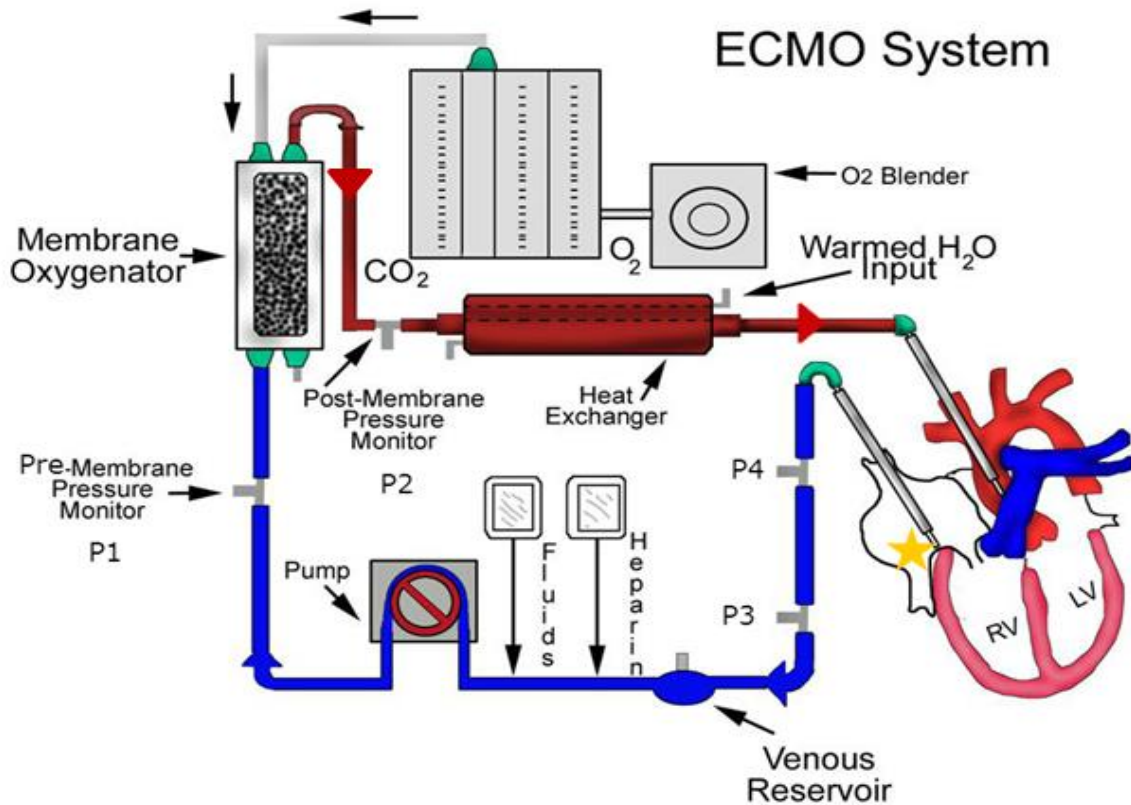
potreba kratkotrajnog premoštenja, u smislu kardijalne potpore do transplantacije ili do uspostave trajne mehaničke cirkulacijske potpore.

Paralelan razvoj trajne, tj. dugotrajne mehaničke cirkulacijske potpore (LVAD-engl.left ventricular assist device) s posve novom populacijom bolesnika kojima VA ECMO koristi kao terapija premoštenja do uspostave trajne, tj. dugotrajne mehaničke cirkulacijske potpore.

# KOMPONENTE ECMO SISTEMA

Komponente ECMO sistema prikazane su na Slici 1.

Slika 1. Komponente ECMO sistema:



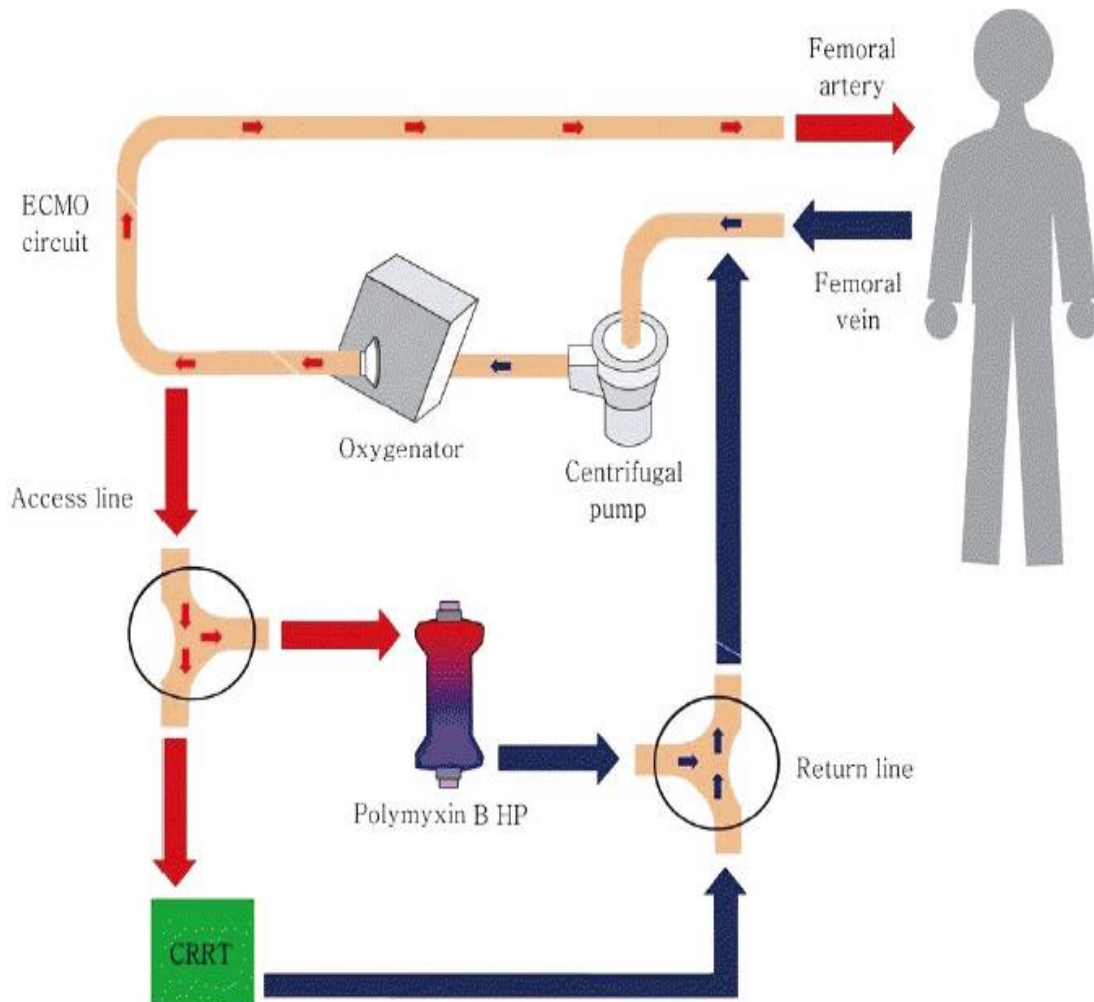
Izvor: <https://emedicine.medscape.com/article/1818617-overview>

Kao što je prikazano na Slici 1, ECMO krug sastoji se od sljedećih komponenti:

- pumpa (centrifugalna pumpa)
- membranski oksigenator i izmjenjivač topline
- kontrolna jedinica
- kanile
- sistem cijevi

Druga ilustracija komponenti ECMO kruga prikazana je na Slici 2.

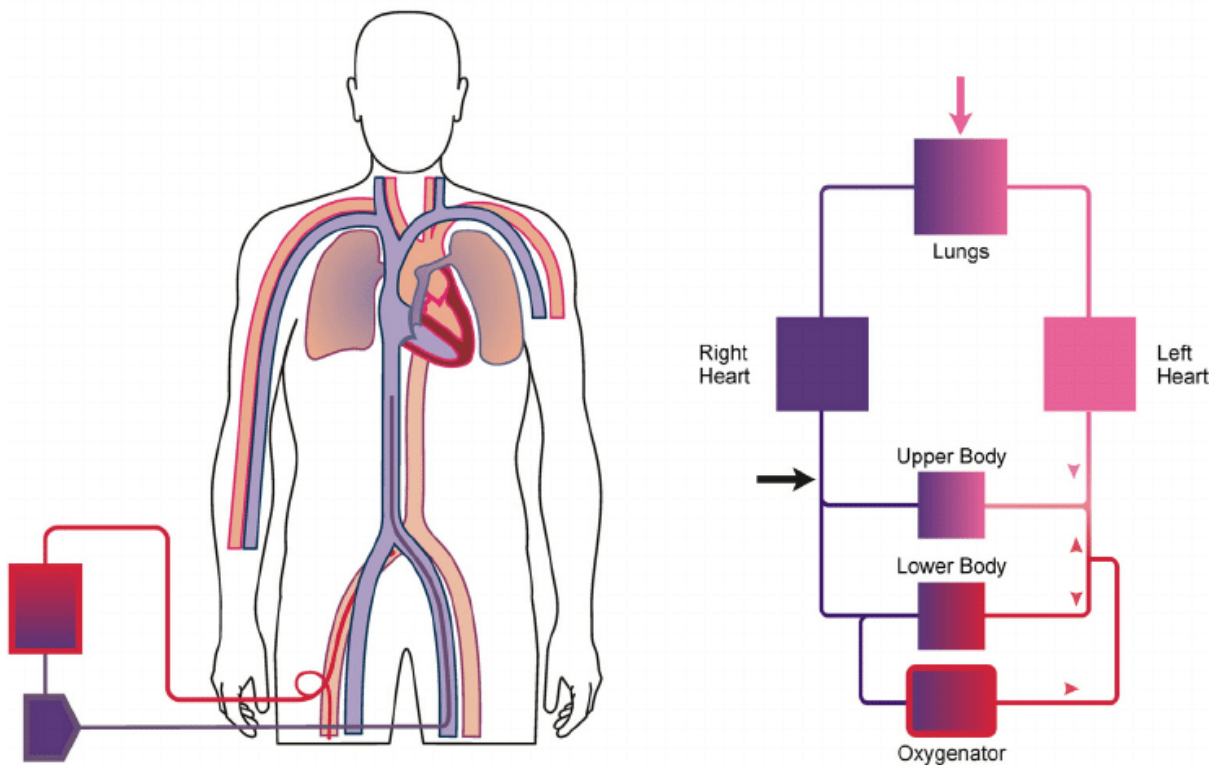
Slika 2. Komponente ECMO kruga



Izvor: <https://www.accjournal.org/journal/Figure.php>

Slika 3. Standardni ECMO krug. Venska krv drenira se iz bolesnika, prolazi kroz senzor venske saturacije i potom ulazi u centrifugalnu pumpu koja je dalje pumpa kroz oksigenator/izmjenjivač topline. Oksigenirana, zagrijana krv prolazi ECMO krug i potom ulazi u bolesnika.

## VENO-ARTERIAL ECMO



Izvor: repozitorij.mefst.unist.hr

Standardni ECMO krug sastoji se od centrifugalne pumpe, uređaja za izmjenu plinova (membranski oksigenator) i izmjenjivača topline koji su svi skupa povezani u krug sistemom cijevi koji započinje na „inflow kanili“ (venska kanila) a završava na „outflow kanili“ – arterijska kanila. Sistem cijevi sačinjen je od polivinilklorida (PVC). U dodatku prije spomenutim osnovnim elementima ,ECMO krug može imati i monitore tlaka, kontinuirani monitoring saturacije oksihemoglobina, mjesta pristupa na krug kao i konektore za



premoštenje između „inflow“ i „outflow“ dijela kruga. Krv je u sistemu izložena kontaktu s velikom površinom stranog materijala, čime se uz alteracije u hemostatskom sustavu događa i značajni gubitak topline što osobito može imati značaja u pedijatrijskog populaciji gdje se zagrijavanjem krvi održava normotermija.

Svaki ECMO centar postavlja ECMO krug prema vlastitim preferencijama. U osnovi, što je ECMO krug jednostavniji, lakše je upravljati njime i manje konektora i ventila znači teoretski i manje mjesta s turbulentnim protocima i zastojem krvi. Osnovno je pravilo da ECMO krug bude što je moguće manji i jednostavniji kako bi se smanjila ekspozicija krvi stranom materijalu i mogućnost staze ili turbulencije na konektorima svela na minimum. Kontakt krvi sa stranim materijalom dovodi do alteracija u hemostatskom sustavu kao i u sistemu upalnog odgovora(3). Sistem cijevi može biti obložen s biokompatibilnim premazom koji smanjuje istovremeno upalni odgovor, kao i alteracije u hemostatskom sustavu (4), iako do dana današnjeg nije dizajniran premaz koji bi u cijelosti eliminirao upalni odgovor kao i alteraciju hemostaze. Kraći sistem cijevi može dodatno optimizirati vensku drenažu na način da skraćuje cijevi pretpostavlja manji otpor protoku krvi (5). ECMO krugovi uobičajeno imaju nekoliko dostupnih sustava za monitoriranje protoka krvi, bilo da se radi o flow metrima integriranim u pumpu ili da se radi o ultrazvučnim detektorima protoka koji se namontiravaju bilo na arterijski ili na venski dio cijevi. U svakom slučaju, mjerenje protoka krvi, kroz sistem cijevi, ne bi smio prekidati protok krvi. Tlakovi unutar sistema cijevi mogu se mjeriti na tri važne lokacije unutar ECMO kruga. Venski pristup mjereno prije same centrifugalne pumpe. Izbjegava se ekscesivna sukucija i pomaže se odrediti adekvatnost venske drenaže i volumena u krugu. Tlakovi u ECMO krugu se uobičajeno mjere prije i poslije uređaja za izmjenu plinova i to je „uopćeno govoreći, mjesto gdje se u većini centara postavlja pristupno mjesto. Porast vrijednosti transmembranskog gradijenta sugerira porast otpora unutar oksigenatora.

ECMO krug može sadržavati konektore za premoštenje kruga koji se obično nalaze na proksimalnom dijelu venskog kruga i na proksimalnom dijelu arterijskog kruga, dakle u oba slučaja u blizini kanile. Ovaj sistem za premoštenje koristi se u slučajevima potrebe za privremenim odvajanjem od ECMO potpore, ali također se može koristiti privremeno u slučaju odvajanja od ECMO potpore. Bolesnikova “inflow” i “outflow” kanila se klemaju, a ECMO sistem se preko premoštenja vrti u krug dok se ne procjene parametri hemodinamike i respiracije bez ECMO potpore.

ECMO krugovi mogu biti ispunjeni kristaloidnom tekućinom kao i s krvlju u slučajevima ECMO potpore kod pedijatrijskih bolesnika. U slučaju kada je krug ispunjen s kristaloidnom tekućinom sistem može stajati ispunjen do 30 dana (6). U većine pedijatrijskih bolesnika ECMO krug se ispunjava krvnim pripravcima. Složena otopina krvnih pripravaka za ispunjavanje ECMO kruga kod pedijatrijskih bolesnika najčešće sadržava koncentrat eritrocita, albumin, svježnu smrznutu plazmu, nefrakcionirani heparin i kalcij koji zapravo nadoknađuje onaj vezan za citrate iz krvnih pripravaka.

## **PUMPA**

Pumpa je osnovna komponenta ECMO kruga. Semiokluzivna roler pumpa bila je standard desetljećima, ali je sada mahom zamijenjena sa centrifugalnim pumpama. ECMO pumpa mora generirati protok koji je dostatan za bolesnika (tipično 75 – 150 mL/kg/min za dojenčad i djecu) i to u sigurnom razmjeru tlakova kako bi se izbjegla hemoliza. Izlazni tlak rezultat je brzine pumpe i otpora u sistemu cijevi, kanila kao i arterijskog tlaka kod bolesnika. Rizik visokih izlaznih tlakova je ruptura ECMO kruga. ECMO krug može izdržati tlakove od 600 mmHg, ali tlak od 300 mmHg smatra se gornjom granicom sigurnog tlaka. Vrlo negativan tlak na “inflow” dijelu sistema je zapravo rizik faktor za hemolizu (više od 600 mmHg negativnog tlaka). U roler pumpama, sukcijska je limitirana na tipično 100 do 150 mmHg.

Centrifugalne pumpe mogu generirati talk sukcije i do 600 mmHg u kratkom periodu u slučajevima kada je drenaža okludirana i brzina okretaja u pumpi nadilazi 4000 RPM.(engl.rotations per minute). Mjerenje inflow tlaka neposredno uz pumpu daje veći apsolutni tlak, nego mjerenje na samom mjestu “inflow” kanile (5).

Centrifugalne pumpe u kojima rotor generira protok i tlak zamijenile su roller pumpe. Trajnost glave pumpe je produljena čime se omogućuje dugotrajnija izvantjelesna cirkulacija. Tlak perfuzije limitiran je brojem okretaja što čini ruptutu ECMO kruga gotovo nemogućom. Potencijalni problem s centrifugalnim pumpama uključuje stagnaciju i grijanje u glavi pumpe što dovodi do tromboze i niskih protoka ukoliko je “outflow” kanila okludirana i hemolize ukoliko je “inflow” kanila okludirana. Mendler i kolege razvili su Maquet Rotaflow pumpu (Maquet, Hirrlingen, Germany) (Slika 5) kao novu cebntrifugalnu pumpu 1995 godine.

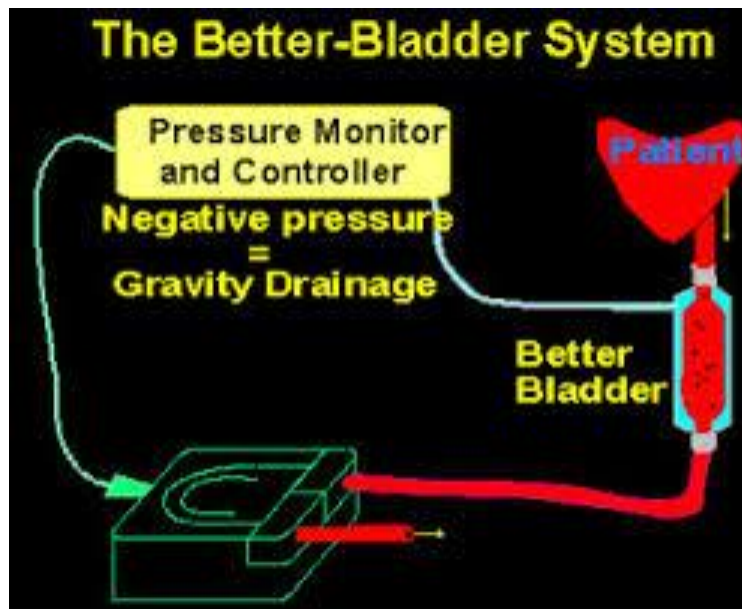
Slika 5. Maquet Rotaflow Pumpa dizajnirana od Mendlera i kolega 1995. godine.



Izvor: [gettinge.com](http://gettinge.com)

Ova pumpa smanjeno producira toplinu i poboljšana joj je hidraulička efikasnost uz manji stupanj oštećenja krvi u usporedbi s drugim pumpama(7). Ova pumpa, kao i ostale novije centrifugalne pumpe za dugotrajniju upotrebu, imaju rupu u sredini rotora kojom je riješeno pitanje stagnacije, tromboze i topline u odnosu na ostale centrifugalne pumpe. U ECMO-u, pumpa je direktno spojena na vensku kanilu. U više navrata tijekom ECMO potpore može se dogoditi da je venska drenaža privremeno, ali kompletno okludirana (npr. za vrijeme kašlja, hipovolemije, kinkinga što se može manifestirati kao zavojitost ili izvijanje venske linije. Kad je venska linija okludirana, rotor se nastavlja vrtiti pri tome evakuirajući krv iz glave pumpe i generirajući vakum što dovodi do hemolize. Za ovakav nastanak vakuma, hemolize i kavitacije dovoljan je dijelić sekunde (milisekunde pri visokim RPMovima) pa vrijedi napomenuti da servo-regulacija sistema nije dovoljno brza da prevenira nastanak kavitacije i hemolize uslijed okluzije venske linije. Problem se može minimalizirati inkorporiranjem kolapsibilnog “inline rezervoara” - Better Bladder (Circulatory Technology, Oyster Bay, NY), u venskoj liniji koji ima ulogu mini rezervoara sa servo reguliranjem brzine pumpe bazirano na mjerenju inlet tlaka što prevenira nastavak sukcije kada je linija okludirana na duže od nekoliko sekunda (Slika 6) (8, 9).

Slika 6. “Better Blader” sistem koji smanjuje rizik kavitacija i hemolize kod temporarnih okluzija “inline” venske linije ECMO kruga.



Izvor: cirtec.com

Ovo povećava kompleksnost i volumen ispunjavanja ECMO kruga stoga se određeni centri nose s ovim problemom na način da limitiraju brzinu okretaja pumpe smanjivanjem protoka kada se uočava zavojitost i izvijanje inflow linije. Novije centrifugalne pumpe, kao što su Maquet Rotaflow (Maquet) i Cobe Revolution (Cobe Cardiovascular, Inc., Arvada, CO) imaju manji “priming” volume i minimalizirano je formiranje tromba, stvaranje topline i stupanj hemolize(10). Hemoliza može biti uzrokovana stvaranjem topline i formacijom tromba u glavi pumpe, stagnacijskim ili turbulentnim protokom krvi kroz glavu pumpe ili kroz oksigenator ili ostala mjesta u ECMO krugu. Thoratec Centrimag pumpa (Thoratec, Pleasanton, CA) predstavlja iskorak jer je dizajnirana bez ležaja ,a rotor levitira u kućištu u magnetskom polju što smanjuje trenje i povećava hemokompatibilnost. Rizik nastajanja

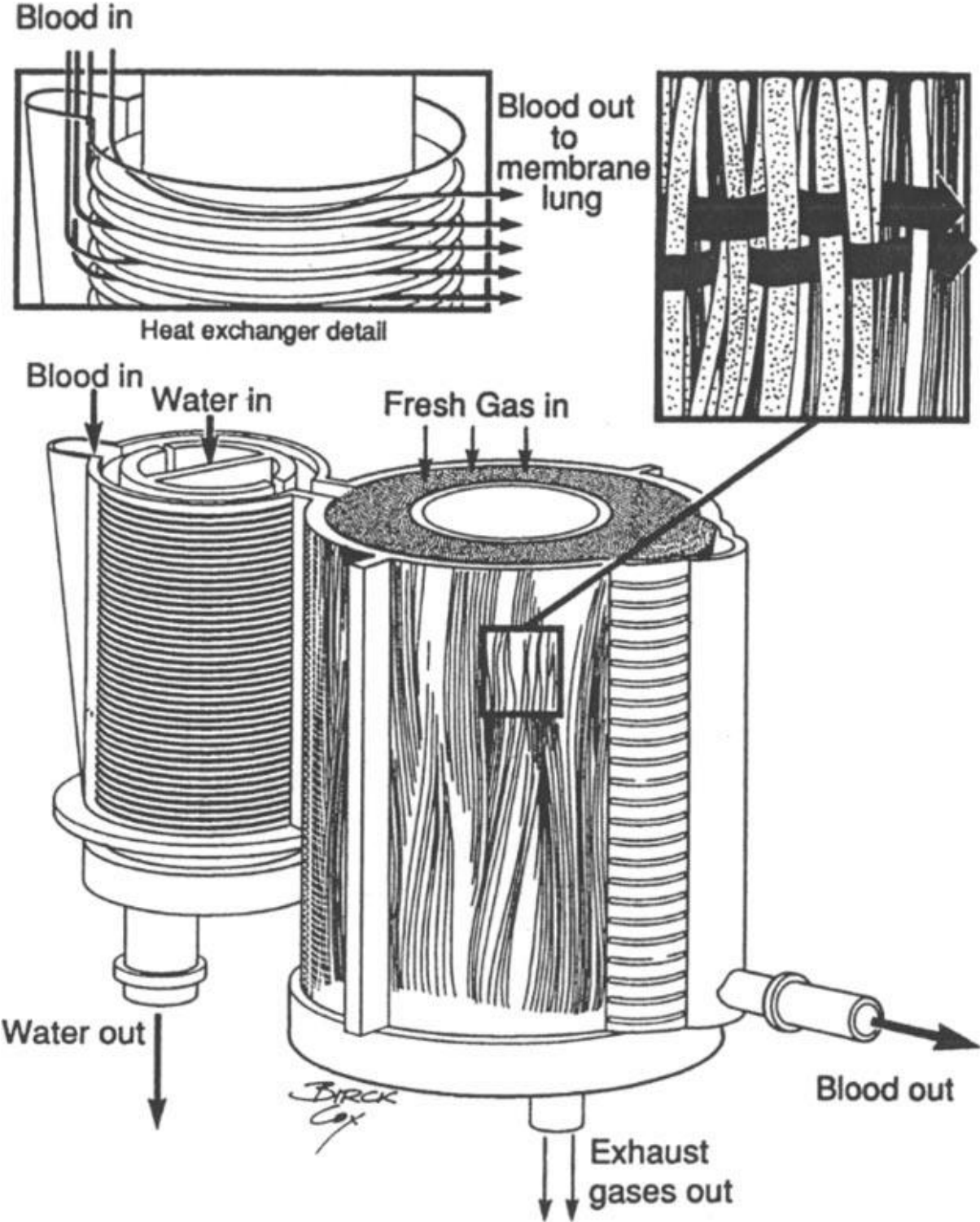
tromba je smanjem uniformnim unidirekcionim protokom krvi s manje stagnacije dok reducirani “shear stress” smanjuje hemolizu.

Kompleti ECMO sistema dostupni su na tržištu od nekoliko proizvođača: Maquet (Hirrlingen, Germany) , Medos (Stolberg, Germany), Sorin (Mirandola, Modena, Italy) i Thoratec (Pleasanton, CA) . Svi koriste modificiranu centrifugalnu pumpu, teoretski su sigurniji, manji – kompaktniji i u konačnici imajući složen ECMO set, zapravo imamo sve komponente integrirane u kompaktniji i sigurniji proizvod.

## **OKSIGENATORI**

Svaki ECMO krug ima oksigenator s ciljem dodavanja kisika i odstranjivanja CO<sub>2</sub>. Dugo godina, silikonski oksigenator bio je u upotrebi. Silikonski oksigenator ima višu rezistenciju protoku, teže ga je odzračiti i više vremena treba za “priming” te ga je u dodatku svemu teže prenositi. “Hollow fiber” oksigenatori vrlo su efikasni u uzmjenu plinova i imaju mali otpor protoku što čini ispunjavanje puno lakšim (Slika 7).

Slika 7. "Hollow fiber" oksigenator



Izvor: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)

Dizajn oksigenatora je vrlo važan jer kompaktni oksigenatori smanjuju površinu kontakta s krvi što smanjuje trombogenost krvi kao i aktivaciju upalnog mehanizma. Kompaktnost u dizajnu smanjuje i volumen potreban za ispunjavanje sistema što pak omogućuje korištenje oksigenatora za različite veličine bolesnika. Sve prije navedene prednosti ovakvih oksigenatora osiguravaju njihovu dugotrajniju upotrebu, tj. duže vrijeme ECMO potpore (11). Postoji nekoliko PMP membranskih oksigenatora u komercijalnoj upotrebi Quadrox-iD (Maquet, Hirrlingen, Germany), Hilite LT (Medos, Stolberg, Germany), Lilliput 2 (Sorin, Mirandola Modena, Italy) i Biocube (Nipro, Osaka, Japan). Ovi oksigenatori novije generacije imaju integriran uređaj za izmjenu topline čime je omogućena precizna kontrola tjelesne temperature. Polimetilpentenski oxygenatori obloženi bioline premazom koriste se za ECMO procedure. Plazma zid nepropusne PMP membrane sastoji se od jako poroznog potpornog matrixa i tanke uske membrane na krvnoj strani, što predstavlja čvrstu barijeru između krvi i plina. Homogena uska membrane i potpuno odvajanje faza krvi i plina pružaju bolju biokompatibilnost s manjom traumom krvi. Zbog nepropusne membrane PMP membranski oxygenator visoko je otporan na propuštanje iz plazme što omogućuje dugotrajnu ECMO primjenu.

## **KANILE ZA VASKULARNI PRISTUP**

Kanile su kao i ostali segmenti ECMO kruga doživjeli tehnološki razvoj prvenstveno u smislu osiguranja efikasnijeg protoka i sveukupnih performansi. Nekoliko vrsta kanila dostupno je u nekoliko veličina.

Jednoluminalne kanile primjerene su za VA ECMO ili za VV ECMO sa dvostrukim venskim pristupom. Većina kanila proizvedena je od biokompatibilnog poliuretana koji može biti obložen heparinom ili ne-heparinskim polimerima koji reduciraju aktivaciju trombocita i



upalni odgovor (12). Dimenzije kanila u smislu dijametra variraju u rasponu od 6F (2 mm diameter) do 51F (17 mm diameter). Kanile imaju stijenku učvršćenu sa žicama u formi spirale što ima za zadaću smanjenje kolapsibilnosti što bi dovelo do okluzije kanile kod previsokog vakuma. Kanile dizajnirane za perkutani pristup proizvedene su na način da su u jedinstvenom setu za Seldingerov pristup.

Kod odabira idealne kanile potrebno je razmotriti potrebne protoke kroz kanilu kao i veličinu krvne žile kroz koju će se aplicirati kanila.

Dvoluminalne kanile omogućuju venovenski pristup za venovenski ECMO kroz jedinstven venoski pristup u jugularnoj veni. Kroz istu kanilu, ali jedan lumen krv se drenira u inline cijev dok se kroz drugi lumen (obično manji) krv vraća iz “outflow” cijevi. Trenutno postoje na tržištu tri dvoluminalne kanile:

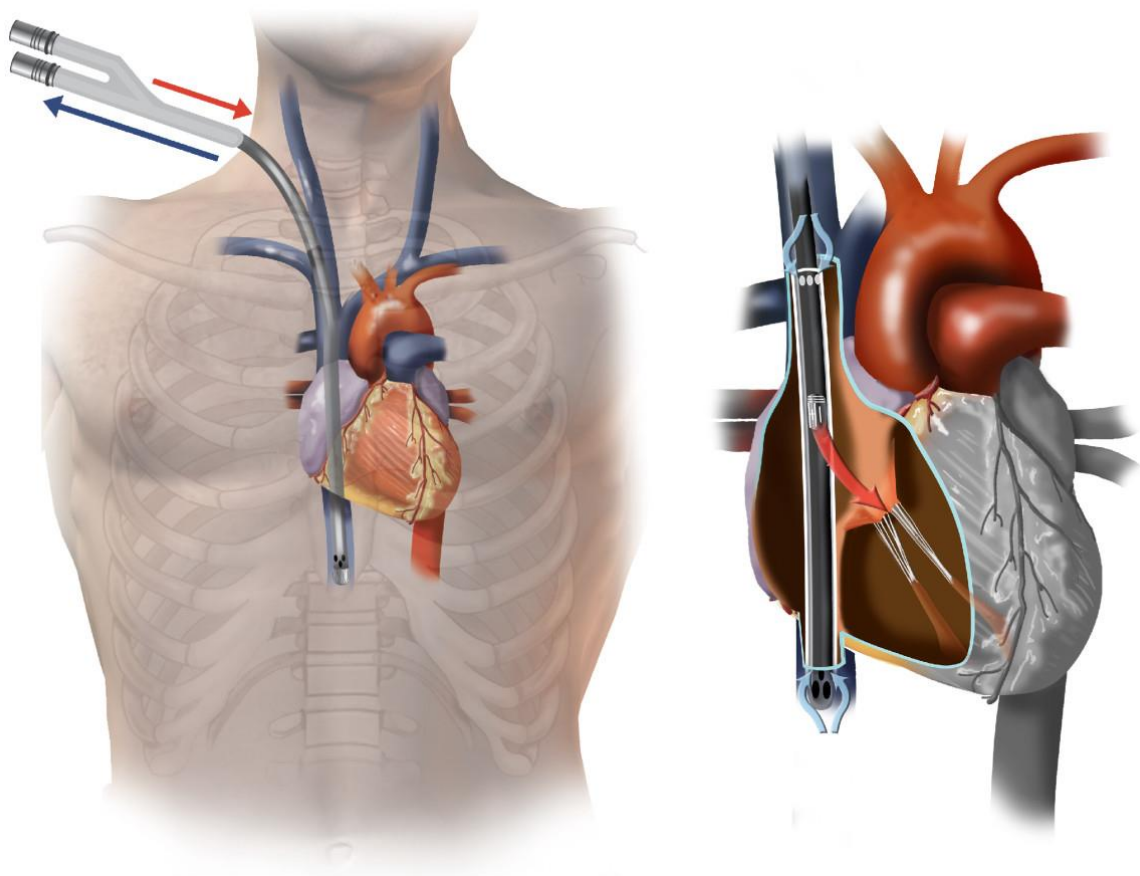
1) OriGen (Austin, TX) u dimenzijama 12F, 15F i 18F što osigurava potporu bolesnicima tjelesne težine do 12 kg. Pozicioniranje dvoluminalne kanile je vrlo važno s vrhom kanile koji se pozicionira u zoni kavoatrijskog spoja. Portovi za “outflow” i “inflow” cijev moraju na kanili biti dostatno udaljeni kako bi se izbjegao “shunt”, tj. recirkulacija čime se smanjuje efikasnost oksigenacije u VV potpori (13, 14). Problem OriGen kanila je što nisu ojačane sa žicama i podložne su strukturalnoj deformaciji nakon postavljanja stoga je potreban ekstreman oprez s mogućim kinkanjem ili kolabiranjem kanile.

2) Covidien ECMO (Mansfield, MA) kanila također je proizvedena od poliuretana i to bez ojačanja s žicom. Jedina dostupna veličina je 14 F što ograničava njenu upotrebu na neonatalne bolesnike s respiratornim zatajenjem.

3) The Avalon (Rancho Dominguez, CA) bikavalna dvoluminalna kanila proizvedena je od silikonskog poliuretanskog polimera koji je ojačan žicom što stvara otpor strukturalnoj deformaciji. Postavlja se u unutarnju jugularnu venu bilo perkutano bilo kirurški. Jedinstveno

svojstvo Avalon kanile je što se vrh postavi u donju kavu i onda je drenaža simultana s donje i gornje vene kave, a izlaz oksigenirane krvi je u desni atrij. Ehokardiografija ili fluoroskopija potrebni su da bi se potvrdilo adekvatno pozicioniranje kanile. Avalon kanila dostupna je u dimenzijama od 13F do 31F što omogućuje raspon potpore od neonatalnih do odraslih bolesnika (Slika 8).

Slika 8. Avalon dvoluminalna kanila za VV ECMO



Izvor: [gettinge.com](http://gettinge.com)

## **PROBLEMI U UPRAVLJANJU ECMO POTPOROM**

Problemi za vrijeme ECMO potpore mogu biti:

### 1) Rutinski problemi

- problemi s vaskularnim pristupom
- fluktuacija protoka
- malpozicioniranje venske kanile
- hemoliza i povišena vrijednost slobodnog plazmatskog hemoglobina  
ishemija udova
- krvarenje oko mjesta kanulacije

### 2) Katastrofalni problemi

- zatajenje rada pumpe
- "prestanak sukcije na „inline“ cijevi
- venska ili arterijska dekanilacija
- ruptura ECMO kruga
- zračna embolija
- zastoj rada srca na VV ECMO-u
- distenzija lijeve klijetke na VA ECMO-u
- tromboza srčane komore na VA ECMO-u

## **Zračna embolija**

Zračna embolija događa se najčešće kod rupture ECMO kruga ili uz slučajnu dekanilaciju.

ECMO krug se „de-prime-a“, ispuni se sa zrakom i ECMO krug bude uskoro „pjenušav“ bez protoka što u konačnici rezultira sa kardijalnim arestom u slučaju VA ECMO-a ili s teškom hipoksijom u slučaju VV ECMO-a. U slučaju zračne embolije potrebno je klemati ECMO

krug. Glava bolesnika postavlja se u niži položaj tako da se zrak nakuplja u apeksu desne klijetke odakle se zrak može aspirirati s PA kateterom. U slučaju zračne embolije u VA ECMO-u s dokumentiranim zrakom u arterijskoj „outflow“ liniji uradi se sljedeće: uspostavlja se hipotermija od 34 stupnja, daju se barbiturati i manitol. Nema literature koja adresira ovaj problem!

### **Distenzija lijeve klijetke na VA ECMO-u**

U slučajevima aortne regurgitacije i niske izbačajne funkcije dolazi do dilatacije lijeve klijetke za vrijeme VA ECMO potpore. Nepokretnim lijevim ventrikulom, VA ECMO se ponaša kao totalni bypass plućne cirkulacije i pod idealnim uvjetima nema protoka u plućnoj cirkulaciji. Retrogradno se volumno opterećuje plućna cirkulacija te se u konačnici razvija edem pluća. Derivacija lijeve klijetke je opcija za dekompresiju, a može se obaviti transapikalnim kateterom kao i transeptalnim kateterom. Staza krvi u klijetci može rezultirati s trombom u lijevoj klijetci. Da bi se prevenirala ova komplikacija nužno je redovito promatranje transtorakalnim UZV-om. Ukoliko se pojavi tromb u lijevoj klijetci malo toga se može učiniti da se isti odstrani. Problem je, uvjetno govoreći ,ukoliko se srce oporavi jer tromb u lijevoj klijetci priječi da se bolesnik odvoji od ECMO-a. Isti problem je puno manji ukoliko se radi o ireverzibilnom zatajenju srca gdje se planira transplantacija jer se u tom slučaju tromb evakuiru skupa s nativnim srcem u tijeku transplantacije.

## **INDIKACIJE ZA ECMO POTPORU**

Kad razmatramo indikacije za ECMO potporu, moramo biti svjesni kontraindikacija.

Uobičajena je logika razmišljanja da se prvenstveno utvrdi ima li bolesnik potencijalne kontraindikacije za ECMO potporu, a potom se u slučaju da nisu dokumentirane kontraindikacije razmatraju indikacije za uspostavu ECMO potpore (15).

Indikacije kao i kontraindikacije za ECMO potporu prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1.

Najčešće indikacije i kontraindikacije te razna razmatranja prilikom postavljanja indikacije za ECMO potporu

Indikacije	Kontraindikacije
<p><b>Refraktorni kardiogeni šok u sljedećem kontekstu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akutni koronarni sindrom</li> <li>• akutno zatajenje srca</li> <li>• poslijekardiotomijski kardiogeni šok, nemogućnost odvajanja od EKC-a</li> <li>• miokarditis</li> <li>• primarno zatajenje grafta nakon transplantacije srca</li> <li>• refraktorne ventrikularne aritmije</li> <li>• teške infekcije ili intoksikacije lijekovima komplicirane s smanjenjem srčane funkcije</li> <li>• teška hipotermija (&lt;28°C) s hemodinamskom nestabilnošću</li> </ul>	<p><b>Apsolutne kontraindikacije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diseminirani malignitet</li> <li>• neosvjedočeni srčani zastoj</li> <li>• teško ireverzibilno oštećenje mozga</li> <li>• teška aortna regurgitacija</li> <li>• mala mogućnost oporavka srčane funkcije, osim slučaja kada je bolesnik kandidat za trajnu mehaničku cirkulacijsku potporu ili transplantaciju srca</li> <li>• teško, ireverzibilno multiorgansko zatajenje</li> <li>• teška periferna arterijska bolest (za perifernu kanilaciju)</li> </ul> <p><b>Relativne kontraindikacije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uznapredovala dob</li> <li>• sklonost krvarenju</li> </ul>

## **USPOSTAVA ECMO POTPORE I TEHNIKE KANILACIJE**

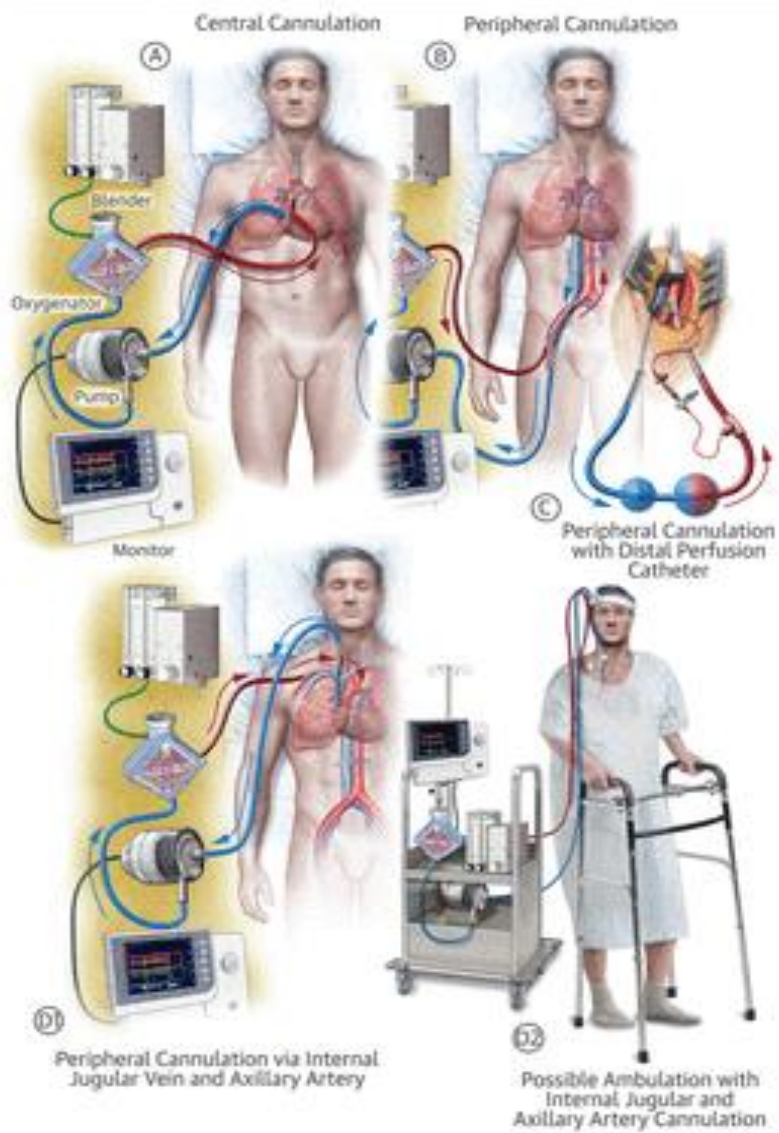
U osnovi, tehnika kanilacije za ECMO potporu ovisi o etiologiji zatajenja srca. Možemo reći kako je u poslijekardiotomijskom ECMO-u najčešći pristup centralna kanilacija dok je kod indikacija za primarni ECMO najčešći pristup periferna kanilacija.

Kanilacijske tehnike prikazane su na Slici 9.

Slika 9. Kanilacijske tehnike za ECMO

(Panel A) Centralna kanilacija. (Panel B) Periferna kanilacija. (Panel C) Periferna kanilacija s distalnim perfuzijskim kateterom. (Panel D1) Kanilacija gornjih ekstremiteta s unutarnjom jugularnom venskom kanilom (inflow) i “outflow” kanilom u aksilarnoj arteriji. (Panel D2) Bolesnici s perifernom konfiguracijom (interna jugularna vena i aksilarna arterija) mogu se kretati ukoliko je to klinički mogu.

**CENTRAL ILLUSTRATION: Basic Cannulation for VA-ECMO Support**



Keebler, M.E. et al. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6(6):503-16.

Izvor: Keebler, M.E. et al. *JACC HF* 2018; 6(6):503-16



Kod periferne kanilacije najčešće se koristi desna femoralna vena za "inflow" kanilu i lijeva femoralna arterija za "outflow" kanilu. Alternativno se za "outflow" kanilu može koristiti i desna aksilarna arterija putem "chimney" intervascular grafta 8 mm. Također, kod centralne kanilacije moguće je "inflow" kanilu naknadno prepozicionirati periferno na desnu femoralnu venu što u osnovi znači kombinaciju periferne i centralne kanilacije.

# **EKSTRAKORPORALNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA I**

## **HEMOSTAZA**

Uređaji kod kojih krv dolazi u kontakt s umjetnim materijalima sve se više koriste u modernoj medicini. Rutinski se u svakodnevnoj praksi koriste sustavi za hemodijalizu, vantjelesni krvotok i razni oblici mehaničke potpore cirkulaciji. Kod svih takvih sustava krv je u kontinuiranom doticaju s nebiološkom površinom što dovodi do aktivacije koagulacijskog sustava, trombocita, leukocita i sustava fibrinolize. To posljedično može dovesti do nastanka tromboze, krvarenja i poteškoća u radu samog uređaja (16).

Glavne specifičnosti sustava za ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju, koje određuju njegov utjecaj na hemostazu, velika su površina nebiološkog materijala koji dolazi u kontakt s krvlju, pumpa i nefiziološke tangencijalne sile sprezanja.

Umjetne površine koje se koriste za izradu ECMO sustava mogu biti proizvedene od različitih materijala kao što su polietilen, polipropilen ili silikon i imaju zadaću dobro podnositi tlakove i sile kojima su izloženi. Nažalost, takovi materijali nisu hematološki inertni i dovode do neželjenog patofiziološkog odgovora, aktivacije koagulacijskog sustava. Ovaj odgovor se ne može izbjeći, a nastojanja da se on smanji na najmanju moguću mjeru idu u dva smjera: smanjivanjem potencijala same površine da aktivira prokoagulacijske mehanizme oblaganjem heparinom i korištenjem sustavnih antikoagulanasa (17).

## **Patofiziologija odgovora koagulacijskog sustava u dodiru s umjetnom membranom**

Ubrzo nakon što krv dođe u kontakt s bionekompatibilnom površinom na nju se započnu odlagati albumin i fibrinogen, a nakon nekog vremena i trombospondin, fibronektin i von Willebrantov faktor (vWf)(18). Ova proteinska naslaga služi kao sloj na koji se putem GPIIb/IIIa receptora vežu aktivirani trombociti koji nakon izlaganja tkivnog faktora uz doprinos faktora VII aktiviraju vanjski sustav koagulacije. Po aktivaciji faktora X nastaje erupcija stvaranja trombina te ubrzana pretvorba fibrinogena u topljivi fibrin koji pod djelovanjem faktora XIIIa stvara netopljivu fibrinsku mrežu. S druge strane, kontaktna se aktivacija preko unutarnjeg puta zgrušavanja pokreće nakon pretvaranja faktora XII u aktivni oblik XIIa koji oslobađa kalikrein iz prekursora prekalikreina te time omogućuje otpuštanje bradikinina. Ovime se osim koagulacije pokreće i imunski odgovor te tako uspostavlja kompleksna komunikacija između ta dva sustava koja može dovesti do pojave vazoplegičnog sindroma i pojačanog kapilarnog propuštanja. Proinflamatorni odgovor nadalje dovodi do aktivacije leukocita i neutrofila, lučenja citokina i poticanja endotelnih stanica na dodatno stvaranje tkivnog faktora čime se podržava prokoagulacijsko stanje( 19). Eritrociti oštećeni nefiziološkim silama trenja prisutnim nakon uspostave mehaničke potpore cirkulaciji hemolizom otpuštaju slobodni hemoglobin koji čak u 67% bolesnika postiže vrijednosti iznad 50 mg/dl. On poticanjem međudjelovanja trombocita i von Willebrantovog faktora te vezanjem dušičnog oksida djeluje dodatno trombogeno (20). Ubrzo po početku terapije heparinom dolazi do pada koncentracije prirodnog antikoagulansa antitrombina III (ATIII) kojeg on koristi kao kofaktor za svoje djelovanje. Nedostatak ATIII može dovesti do razvoja ozbiljnih trombotskih komplikacija.

Neprestana aktivacija kojoj je izvrgnut koagulacijski sustav bolesnika ovisnog o potpori ECMO uređajem dovodi neizbježno do trošenja koagulacijskih faktora i trombocita. Time se objašnjava pad broja trombocita za 25-40% tijekom ECMO potpore kod gotovo svih bolesnika (21). Osim broja trombocita opada i njihova agregabilnost, dijelom zbog slabije funkcije ADP receptora, a dijelom zbog gubitka GPIb i GPVI receptora koji su zaduženi za interakciju s vWf i kolagenom. Disfunkcija GPIb receptora zajedno s povećanom potrošnjom vWf-a može dovesti do razvoja stečenog von Willebrantovog sindroma (21).

Osim prokoagulacijskog istodobno se aktivira i fibrinolitički sustav otpuštanjem tkivnog aktivatora plazminogena s ciljem da ograniči širenje nastalih ugrušaka, a njegovo djelovanje prati porast D-dimera.

### **Incidencija komplikacija vezanih uz hemostazu**

Najčešće komplikacije vezane uz ECMO potporu su krvarenje i tromboza. One su, nažalost, učestale unatoč sve većem i detaljnijem shvaćanju procesa koji su uključeni u ova kompleksna zbivanja. Krvarenje se može javiti iz mjesta perkutane kanulacije, operacijskog polja, gastrointestinalnog trakta, nosa ili intrakranijalno. Najčešće se javlja kod bolesnika na veno-arterijskom ECMO uređaju ugrađenom postkardiotomijski i to zbog velike površine operacijskog polja i dugog vremena vantjelesne cirkulacije koje dovode do značajnih hemostatskih poremećaja. Kontinuirano trošenje faktora koagulacije i aktivacija fibrinolize dovode u 20-30% slučajeva do pojačanog krvarenja (22, 23). Dodatni čimbenik koji dovodi do hemoragije je dilucijska koagulopatija zbog stalnog gubitka krvi koji se početno obično nadoknađuje samo infuzijskim otopinama i koncentratima eritrocita. Rezultat ovoga razrijeđenja mogu biti visoke vrijednosti aPTV-a i ACT-a(engl.activated clotting time) koje se ponekad pogrešno interpretiraju kao predoziranje nefrakcioniranim heparinom. Smanjivanje doze heparina bi u ovom slučaju moglo dovesti do zgrušavanja sistema i važno je imati na

umu da samo direktno određivanje koncentracije pojedinačnih faktora, heparina ili viskoelastični testovi mogu razlikovati dilucijsko koagulopatiju od krvarenja uzrokovano predoziranjem heparina. Najveći dio krvarenja čine ona koja ne ugrožavaju život bolesnika (iz mjesta oko kanila, nosa ili gastrointestinalnog trakta). Od životno ugrožavajućih 16-21% otpada na krvarenja smještena intrakranijalno (24, 25). Kliničkim iskustvom i strukturiranim istraživanjima došlo se do izolacije pojedinih čimbenika koji su povezani s pojačanim rizikom od krvarenja. Najvažniji od njih su vrsta kardijalne operacije prije ugradnje ECMO potpore, visok APACHE III(engl.acute physiology and chronic health evaluation) zbroj i eventualne postojeće predoperacijske koagulopatije. U 56% bolesnika je potrebna nadoknada transfuzijskih pripravaka (26, 27).

Tromboza može nastati u samom ECMO sustavu ili unutar krvnih žila bolesnika. Temeljem rezultata istraživanja koja su uključivala obdukcijske nalaze smatra se da je incidencija neželjenih tromboembolijskih događaja klinički podcijenjena i da značajno pridonosi morbiditetu i mortalitetu. Incidencija tromboze obrnuto je proporcionalna s razinom postignute antikoagulacije. Prisutnost malih ugrušaka do 5 mm unutar sistema česta je pojava i zahtijeva samo praćenje. Akutna tromboza oksigenatora ili cijevi se javlja u 10-16% slučajeva što dovodi do potrebe za izmjenom cijelog sistema (28). Neurološki ishemijski incidenti se javljaju u 4% slučajeva i stanja su koja dovode do ugrožavanja života bolesnika.

## **Sistemska antikoagulacija**

Kako formiranje ugruška tijekom potpore ECMO sustavom nije određeno jednim čimbenikom tako ni rješavanje problema antikoagulacije nije jednoznačno. Eksperti u ovom području su na temelju podataka ELSO(engl.extracorporeal life support organization) udruženja izdali generalne smjernice za antikoagulaciju kojima se koristi najveći broj centara

koji provode ovakovu terapiju. Ipak treba imati na umu da svakog pojedinog bolesnika treba promatrati i tretirati individualno, ovisno o njegovom kliničkom stanju.

Prije započinjanja potpore važno je dobiti uvid u bolesnikov trenutni koagulacijski status određujući kompletnu krvnu sliku, protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano protrombinsko vrijeme (aPTV), koncentraciju fibrinogena, antitrombina III (AT III), aktivirano koagulacijsko vrijeme (ACT) te kvalitetu viskoelastičnih svojstava krvnog ugruška rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM).

Nefrakcionirani heparin se koristi kao antikoagulacijsko sredstvo već dugi niz godina u većini ECMO centara. Direktni inhibitori trombina, napr. argatroban i bivalirudin, manje su popularna opcija zbog nedostatka adekvatne metode monitoringa i antidota uz poluvrijeme djelovanja 30-40 minuta, te ovisnost o jetrenoj i bubrežnoj funkciji (29).

Heparin reagira sa antitrombinom III i na taj način povećava 1000 puta njegovu aktivnost u sprečavanju formiranja ugruška. Također, povećava 2-4 puta afinitet inhibitora puta tkivnog faktora (TFPI) za faktor Xa čiju funkciju reverzibilno inaktivira. Stvoreni kompleks faktor Xa/TFPI uz pomoć nefrakcioniranog heparina inhibira kompleks faktora VII i tkivnog faktora. Doziranje heparina ovisi o tome ugrađuje li se potpora primarno ili postkardiotomijski. Kod primarne ugradnje prije kanulacije se primjeni bolus doza od 50-100 i.j./kg ovisno o bolesnikovom koagulacijskom stanju, te se antikoagulacijska terapija nastavi kontinuiranom infuzijom heparina u dozi od 10-20 i.j.kg/h nakon što vrijednost ACT-a padne ispod 300 s. U slučaju postkardiotomijske ugradnje bolus doza se daje samo u slučaju da je protamin-sulfatom izvršena potpuna reverzija djelovanja heparina. S kontinuiranom infuzijom se tada započinje obično nakon 24 sata ili kada krvarenje na torakalne drenove padne na prihvatljivu razinu (< 4 ml/kg7h). Doza heparina se potom prilagođava prema izmjerenim vrijednostima ACT-a ili aPTV-a. U slučaju pojačane drenaže antikoagulacijska terapija se

može privremeno i potpuno prekinuti uz uvijet održavanja visokog protoka na ECMO uređaju i čestog provjeru sustava cijevi i oksigenatora za eventualno stvaranje ugruška.

Prednosti korištenja nefrakcioniranog heparina su njegova jednostavna primjena, kratko poluvrijeme djelovanja, višestruka mogućnost monitoriranja i reverzije djelovanja protamin-sulfatom. Nedostatci su nepredvidljiv klinički odgovor ovisan o razini antitrombina III koji može biti uzrokom razvoja heparinske rezistencije i mogućnost razvoja heparinom-inducirane trombocitopenije.

Aktivirano koagulacijsko vrijeme je nespecifična metoda koja se koristi uz postelju bolesnika za procjenu djelovanja antikoagulacijske terapije i prilagodbu doze heparina u većini ECMO centara. Koristi se uzorak pune krvi, a procjenjuje se kontaktni put koagulacije nakon aktivacije kaolinom. Vrijednosti ACT-a koje su prema ELSO smjericama prihvatljive su 180-220 s. Mjerenje se vrši svaki sat do stabilizacije antikoagulacijske terapije, a potom svaka 4 sata.

U novije vrijeme sve se češće koristi procjena djelovanja nefrakcioniranog heparina određivanjem aktivnosti faktora anti-Xa sa preporučenim ciljnim vrijednostima 0.3-0.7 i.j./ml (30).

Aktivirano protrombinsko vrijeme je još jedan test kojim možemo dobiti uvid u stanje unutarnjeg puta zgrušavanja. Preporučeno je održavanje vrijednosti aPTV-a 1.5-2.5 puta veće od normalnog.

Za napomenuti je da rezultati ove tri najčešće korištene metode ne koreliraju u praksi, te da u literaturi ne postoji konsenzus o tome koja je najpouzdanija u ECMO potpori.

Dodatni koagulacijski monitoring od velike vrijednosti jest tromboelastometrija kojom se ispituju viskoelastična svojstva krvnog ugruška, njegova čvrstoća, kvaliteta polimerizacije

fibrinogena i stupanj fibrinolize nakon aktivacije tkivnim faktorom i elagičnom kiselinom te agregometrija kojom se procjenjuje funkcija trombocita.

Od ostalih standardnih laboratorijskih testova koje se koriste u praćenju ovih bolesnika su hemoglobin (ciljne vrijednosti  $> 90$  g/l), broj trombocita ( $>100\ 000/\text{mm}^3$ ), koncentracija fibrinogena ( $>2$  g/l), AT III ( $>70\%$ ) i trend koncentracije D- dimera.

### **Budućnost hemokompatibilnosti ECMO sustava**

Posljednjih godina aktivno se radi na konstruiranju histokompatibilne membrane. Dva koncepta u kojima su istraživanja posebno napredovala su oblaganje membrane hematološki inertnim sintetičkim i prirodnim polimerima te endotelizacija umjetne površine. Pokušaji da se polimetilpentenski tip materijala tretira takozvanom SET-LRP tehnikom (single electron-transfer living radical polymerisation) dali su obećavajuće rezultate u smislu produljenja rekalcifikacijskog vremena (31). Krajnji cilj istraživanja drugog koncepta jest stvaranje membrane koja bi oponašala funkciju zdrave stijenke krvne žile impregnacijom polipropilenskog materijala endotelnim stanicama koje bi tada proliferirale (32). Također, značajan napredak je postignut u istraživanju membrana tretiranih titan-dioksidom koji potiče oblaganje površine ECMO sustava endotelnim slojem (33).



## **ODVAJANJE OD ECMO POTPORE**

### **Klinički ishodi bolesnika na VA ECMO potpori:**

VA ECMO je u osnovi terapija premoštenja do oporavka miokarda ili pak premoštenja do drugog trajnijeg modela liječenja kao što je dugotrajna, kronična mehanička cirkulacijska potpora ili transplantacija srca (34). Do danas, u literaturi nisu dostupne usporedbe VA ECMO potpore naspram drugih modaliteta mehaničke cirkulacijske potpore kod bolesnika u kardiogenom šoku. Međutim, nekoliko studija prikazuje benefit u smislu preživljenja bolesnika u slučajevima ECMO potpore pri kardiogenom šoku (35-45). Stopa bolesnika koji se uspješno odvajaju od ECMO potpore nakon ugradnje iste pri refrakternom kardiogenom šoku varira između 31% i 76% te u određenoj mjeri zavisi o pozadinskom uzroku kardiogenog šoka (42, 46). Uspješno odvajanje od ECMO potpore smatra se scenarij u kojem je bolesnik odvojen od ECMO potpore i bez daljnje potrebe za mehaničkom cirkulacijskom potporom uslijed rekurentnog kardiogenog šoka u narednih 30 dana po odvajanju od ECMO potpore (47). Međutim, 20-56% bolesnika odvojenih od ECMO potpore ne dožive otpuštanje iz bolnice (39-42, 44, 47). Najčešći uzrok smrti kod tih bolesnika je zatajenje srca ili multiorgansko zatajenje. Jasni su stoga izazovi u predviđanju "odvojivosti" bolesnika od ECMO potpore (39, 41).

### **Prediktori smrtnog ishoda kod bolesnika odvojenih od ECMO potpore**

Uspješno odvajanje od ECMO potpore ne podrazumijeva samo po sebi preživljenje bolesnika. Nekoliko studija analiziralo je preživljenje bolesnika i prediktore mortaliteta nakon odvajanja od ECMO-a u bolesnika kod kojih je ECMO bio postavljen u okolnostima poslijekardiotomijskog šoka kao i vanbolničkog aresta (40, 44, 48). Prediktori smrtnog ishoda

nakon odvajanja od ECMO-a su: vrijeme od nastanka kardiogenog šoka do postavljanja ECMO potpore, vrijeme trajanja kardiopulmonarne reanimacije, zatajenje bubrega i zatajenje jetre, visoka razina laktata, diabetes, pretilost i SOFA(engl.sequential organ failure assessment) score (40, 44, 49). Ovi prije spomenuti prediktori reflektiraju u osnovi težinu i progresiju multiorganskog zatajenja u vrijeme ECMO implantacije te bi kao takvi trebali biti razmotreni prije odvajanja od ECMO potpore.

### **Prediktori uspješnog odvajanja od VA ECMO potpore**

Nekoliko studija istraživalo je kriterije po kojima se mogu identificirati bolesnici koji se mogu uspješno odvojiti od VA ECMO potpore. Fiser i suradnici istraživali su 51 bolesnika s poslijekardiotomijskim ECMO-om tražeći parametre koji mogu anticipirati kojeg se bolesnika može odvojiti od ECMO potpore (42). Autori su zaključili kako bolesnici u dobi preko 65 godina ili s ejekcijskom frakcijom manjom od 30% 48 sati nakon uspostave ECMO potpore imaju manju šansu preživjeti nakon odvajanja od ECMO potpore (42).

Aissaoui i suradnici procjenjivali su mogućnost uspješnog odvajanja od ECMO potpore koristeći se različitim kliničkim i ehokardiografskim varijablama kod 51 bolesnika na VA ECMO-u bilo poradi kardiogenog šoka bilo poradi poslijekardiotomijskog šoka (47). 20 bolesnika je u konačnici odvojeno od VA ECMO potpore. Visoke vrijednosti sistoličkog tlaka kao i tlaka pulsa, ejekcijska frakcija, “aortic velocity-time integral” i brzina protoka preko lateralnog mitralnog anulusa povezani su sa uspješnim odvajanjem od ECMO potpore.

Luyt i suradnici istraživali su mogu li biomarkeri predikcionirati oporavak srca kod bolesnika na VA ECMO potpore (48). Autori su ispitivali biomarkere kao što su NTproBNP , troponin Ic, proadrenomedulin i kopeptin na uzorku od 41 bolesnika s potencijalno reverzibilnim

kardiogenim šokom. Autori nisu pronašli razlike u kinetici i vrijednostima prijespomenutih parametara između bolesnika koji su bili uspješno odvojeni od ECMO-a s jedne strane i onih koji nisu odvojenih od ECMO-a s druge strane (48).

Prema trenutno dostupnim podacima, ehokardiografija je važan dijagnostički alat za procjenu mogućnosti odvajanja bolesnika od ECMO potpore dok se to za sada ne može reći za biomarkere (50, 51).

### **Uvjeti neophodni za odvajanje bolesnika od ECMO potpore**

Prema ELSO smjernicama, jetrena funkcija se nužno mora oporaviti prije bilo kakvog pokušaja za odvajanje bolesnika od ECMO potpore bez obzira na kardijalni status bolesnika.

Također, nije uobičajena praksa odvajanja bolesnika od VA ECMO potpore unutar 72 sata od postavljanja iste i to iz razloga što se oštećeni organi trebaju oporaviti. U slučaju intoksikacije opijatima ili lijekovima vrijeme ECMO potpore može biti kraće (52-54).

U većini prethodnih studija, srednje vrijeme trajanja ECMO potpore bilo je  $3.3 \pm 2.9$  dana a zabilježeno je i trajanje potpore od  $8.0 \pm 6.0$  dana (40, 41, 44, 47, 55). Ovo je vrijeme potrebno za oporavak "hibernirajućeg" miokarda (42). U prije spomenutim studijama, srednje vrijeme trajanja ECMO potpore je bilo duže kod bolesnika uspješno odvojenih od ECMO potpore, nego kod bolesnika koji nisu bili odvojeni od potpore (40, 47). Za razliku od jetrene funkcije, nije potrebno čekati do oporavka bubrežne funkcije. Oporavak bubrežne funkcije može potrajati i do 4 tjedna nakon oporavka funkcije srca (55, 56). Izuzev jetrene i bubrežne funkcije u razmatranja prilikom odvajanja od ECMO potpore nužno ulaze i faktori prisutni prije implantacije ECMO potpore (dob, komorbiditeti, kardiopulmonarna reanimacija, etiologija hemodinamske deterioracije koja mora biti kompatibilna s procesom oporavka

srčane funkcije (akutni miokarditis, akutni infarkt miokarda, poslijekardiotomijski kardiogeni šok, intoksikacija lijekovima, septička kardiomiopatija(34, 36, 37).

VA ECMO potpora ne bi smjela biti ukinuta sve dok noksa ,koja je neposredno dovela do hemodinamske deterioracije, nije isključena i ostvaren dostatan oporavak. Volumno opterećenje mora biti adresirano s diureticima ili putem hemofiltracije. Doze inotropnih lijekova moraju biti svedene na minimum. Plućni edem mora biti u rezoluciji te oksigenacija pluća treba biti adekvatna. U slučajevima perzistentnog respiratornog zatajenja prisutnog uz oporavak rada srca, VA ECMO bi trebao biti konvertiran u VV ECMO (38). Faktori koji sugeriraju moguće odvajanje od ECMO potpore su povišenje krvnog tlaka i povrat pulsatilnosti ,tj. povećanje tlaka pulsa na arterijskoj liniji.

Pacijent koji se smatra kandidatom za odvajanje od ECMO-a treba biti hemodinamski stabilan, tj. imati srednji arterijski tlak (MAP) > 60 mmHg u odsustvu ili uz minimalne doze vazoaktivnih agenata plus mora imati prisutnu pulsatilnu krivulju tlaka održanu kroz barem 24 sata (47).

Pokušaji odvajanja neophodni su za procjenu ponašanja lijeve klijetke i to se provodi na način da se povećava preload lijeve klijetke te se indirektno zaključuje može li se bolesnik odvojiti od ECMO potpore.

Status volumnog opterećenja srca modificira se promjenama protoka na ECMO sistemu centrifugalne pumpe. Prilikom smanjenja protoka na ECMO-u, smanjuje se protok , preload se povećava a afterload se smanjuje (51).

Aissaoui i suradnici istraživali su hemodinamske parametre zatajenja lijevog ventrikula pri ECMO potpori manipulirajući protoke na ECMO-u u 22 bolesnika na VA ECMO potpori.

Autori su pronašli značajne varijacije između bolesnika koji se uspješno odvojili od ECMO-a i bolesnika koji nisu. Povećani preload i smanjeni afterload bili su povezani s povećanom

sistoličkom funkcijom kod bolesnika koji su preživjeli odvajanje od ECMO-a. Ove hemodinamske promjene koje nastaju prilikom manipulacija protokom na ECMO-u ,u osnovi identificiraju load-ovisnu kontraktilnu rezervu koja zapravo slijedi Frank-Starlingov zakon. Kontraktilna rezerva je povezana sa uspješnim odvajanjem od ECMO potpore (51).

Pokušaji odvajanja od ECMO-a također su jako važni za evaluaciju funkcije desne klijetke budući da ECMO krug generira negativan tlak i drenira vensku krv iz lijeve pretklijetke. Razumije se , u tijeku ECMO potpore, teško je procijeniti funkciju desne klijetke , osobito pri maksimalnim protocima u ECMO sistemu (46, 47, 50, 51). Stoga, smanjenje protoka u ECMO sistemu povećava preload i omogućuje procjenu funkcije desne klijetke.

Cavarocchi i suradnici ispitivali su ponašanje obje klijetke za vrijeme smanjenja ECMO potpore, volumnog opterećenja i inotropne potpore u 21 bolesnika (46). Pokazali su da uključenje lijeve i desne klijetke u procjenu transezofagijskog ultrazvuka može precizno anticipirati odvajanje od ECMO potpore i uspješnu implantaciju LVAD potpore bez naknadnog javljanja desnostranog zatajenja. Procjena funkcije desne klijetke posebno je važna u dvama kliničkim scenarijima: kod bolesnika koji primaju ECMO potporu u poslijekardiotomijskom šoku i nakon transplantacije srca i kod bolesnika koji dobivaju ECMO prije implantacije VAD potpore. Naravno, idealni kandidat za LVAD potporu je bolesnik koji ima izolirano lijevostrano zatajenje sa prihvatljivo oporavljenom funkcijom desne klijetke.

### **Strategije za pokušaje odvajanja od ECMO potpore:**

Postoje dvije strategije za izvođenje pokušaja odvajanja od ECMO potpore: 1. strategija uključuje transtorakalnu ehokardiografiju (TTE), dok druga strategija uključuje hemodinamsku transezofagijsku ehokardiografiju (hTEE) (46, 47).

Pokušaji odvajanja od ECMO-a provode se na dnevnoj bazi ukoliko: 1) pacijent se smatra hemodinamski stabilnim (srednji arterijski tlak veći od 60 mmHg u odsustvu ili uz male doze vazoaktivne potpore i prisustvo pulsatile arterijske krivulje održane u tijeku 24 sata i 2) oksigenacija krvi kroz pluća nije kompromitirana (47). Protok na ECMO-u se smanjuje na 66% inicijalnog protoka kroz 10-15 min. Potom se smanjuje na 33% kroz idućih 10-15 minuta i konačno se protok smanjuje na minimum od 1-1.5 L/min u tijeku idućih 10-15 minuta. Ukoliko se dogodi da arterijski tlak padne značajno i konstantno je ispod 60 mmHg prilikom pokušaja odvajanja od ECMO-a, ECMO protok se vraća na 100% inicijalnog protoka i pokušaj odvajanja se prekida. Doppler ehokardiografija provodi se u svakoj fazi odvajanja od ECMO potpore. Odvajanje od ECMO-a razmatra se ukoliko bolesnik nema terminalno zatajenje srca, djelomično je ili u cijelosti oporavio srčanu funkciju, dobro tolerira pokušaj odvajanja od ECMO-a i LVEF je > 20-25% uz aortnu VTI > 10 cm pod minimalnom ECMO potporom.

Cavarocchi i suradnici provodili su TEE-om vođeno odvajanje od ECMO-a, tzv hemodinamski TEE (46). U prvom koraku, bazični volumen LVa i RVa se procjenjivao pri punom ECMO protoku. U drugoj fazi, ECMO protok se postepeno smanjivao za 0.5 L/min sve do polovice inicijalnog protoka. U postupku odvajanja, funkcija LVa i RVa se konstantno procjenjuje i konstantno monitorira u cilju procjene volumena klijetki i njihove funkcije. Ukoliko nastupa distenzija LVa ili RVa ili nastupa značajna hipotenzija, proces odvajanja od ECMO-a se obustavlja i protok se vraća na puni protokol. U fazi 3 promatra se hemodinamski odgovor klijetki na izazov sa 5% albuminom (10 ml/kg) uz konkomitantnu redukciju ECMO protoka na minimum od 1.2 do 1.5 L/min. Dodavanje intravaskularnog volumena ostvaruje adekvatan preload. U posljednjoj fazi (faza 4), funkcija lijeve i desne klijetke procjenjuje se za vrijeme infuzije inodilatatora (dobutamine and/or milrinone). Ovi lijekovi koristili su se za procjenu funkcije desne klijetke kod bolesnika sa disfunkcijom LV-a kod kojih se razmatra

postavljanje LVAD potpore. Odvajanje od ECMO potpore uzima se u razmatranje ukoliko se i LV i RV oporavljaju. Ukoliko je prisutna disfunkcija LVa bez desnostranog zatajenja, razmatra se postavljanje LVAD-a. Postavljanje parakorporealnog RVADa razmatra se u slučajevima izolirane perzistentne disfunkcije desne klijetke. Ukoliko je prisutno biventrikularno zatajenje, razmatra se postavljanje totalnog umjetnog srca (TAH – eng. Total artificial heart) ukoliko je bolesnik potencijalni kandidat za transplantaciju.

### **Transtorakalna (TTE) vs. transezofagijska (TEE) ehokardiografija:**

Procjena odvojivosti bolesnika od ECMO podrške iziskuje ponavljana mjerenja u tijeku nekoliko dana. Ehokardiografski parametri koji procjenjuju sistoličku funkciju LVa (LVEF i lateralni mitralni anulus – maksimalna brzina u sistoli (engl. LVEF and lateral mitral annulus peak systolic velocity), LV protok (aortic velocity-time integral), i dijametar desnog ventrikula mogu biti korišteni u predikciji uspješnog odvajanja od ECMO-a. Radi se o parametrima koji su jednostavni i lako ih je dobiti TTE-om. Iz ovih razloga, transtorakalni pristup je dobra opcija jer se može ponavljati kroz duži period više puta (47, 50). U slučaju lošeg ECHO prozora, TEE ehokardiografija se može koristiti (46).

### **Hemodinamske procjene u tijeku pokušaja odvajanja od ECMO potpore**

Hemodinamske procjene korisne su za vrijeme pokušaja odvajanja od ECMO potpore. Prisutnost volumnog opterećenja može biti prepoznata iz mjerenja “wedge” kapilarnih tlakova u plućnoj cirkulaciji kao i iz centralnog venskog tlaka. Ova mjerenja omogućuju i izračun

CO-a i CI-a (indeksa rada srca). Hemodinamska mjerenja mogu se provesti pri punom protoku, nakon redukcije protoka na 50% i nakon zaustavljanja pumpe.

Kod bolesnika kod kojih se razmatra odvajanje od VA ECMO-a, hemodinamske varijable bez ECMO potpore bio trebale ovako izgledati: srčani indeks  $>2.4$  litre/min/m<sup>2</sup>, MAP  $>60$  mmHg, PCWP  $<18$  mm Hg i CVP  $<18$  mmHg (45). Odsutnost volumnog opterećenja može biti verificirana iz ovih hemodinamski mjerenja. Sistolička funkcija LVa i RVa može biti evaluirana ehokardiografijom.

## **Upravljanje antikoagulacijom prilikom odvajanja od ECMO-a**

Odvajanje od ECMO-a kao i sami pokušaji odvajanja od ECMO-a usko su povezani s rizikom tromboembolijskih komplikacija dijelom i poradi staze krvi u tijeku smanjenja protoka ECMO-a. ELSO preporuča nastavak antikoagulacijskog liječenja tijekom odvajanja od ECMO-a te bi sve linije i pristupne kanile trebale biti periodično otklemane da bi se izbjegla staza [19]. APTV bi trebao biti između 1.5 i 2.5 puta normalna vrijednost (57).

## **Dodaci koji pomažu procesu odvajanja od ECMO-a**

Određeni timovi koriste određene lijekove u procjeni odvojivost bolesnika i u cilju optimiziranja odvajanja od VA ECMO-a (58, 59).

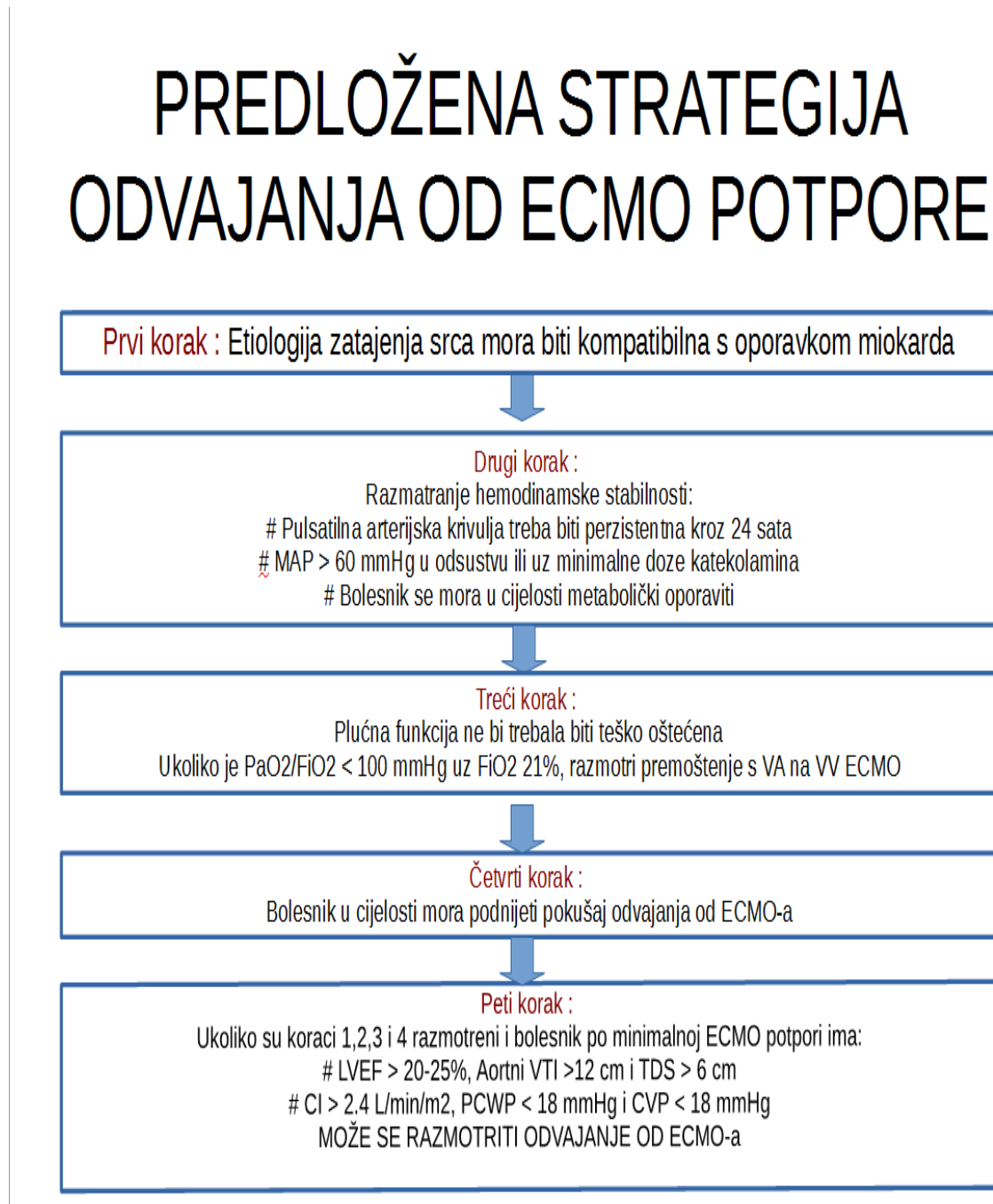
Levosimendan je jedan od lijekova koji se koriste kod odvajanja bolesnika od ECMO-a s hipotezom da efekti lijeka povećavaju uspješnost odvajanja od ECMO-a. Ukoliko se koristi, ovaj inodilatator se ordinira 24 sata prije odvajanja od ECMO-a i takva primjena dovodi do povećane stope uspješnog odvajanja od ECMO-a (58). Studije na životinjama pokazale su



kako je nadoknada hormona štitnjače poboljšala funkciju srca i stopu odvojivosti od ECMO potpore (59, 60). Ova strategija mora prije svega biti dokazana na populaciji ljudi. The use of an intra-aortic balloon pump may improve survival in ECMO patients (39, 40). Petroni i suradnici pokazali su kako konkomitantna primjena IABP-a kod bolesnika na ECMO-u poboljšava pulsatilnost i smanjuje afterload lijeve klijetke te je također bila povezana s manjim dimenzijama lijeve klijetke i niskim vrijednostima tlaka u plućnoj arteriji (61). Međutim, uloga IABP-a u procesu odvajanja bolesnika od VA ECMOa nije do sada istražena.

## Predložena strategija za odvajanje od ECMO-a

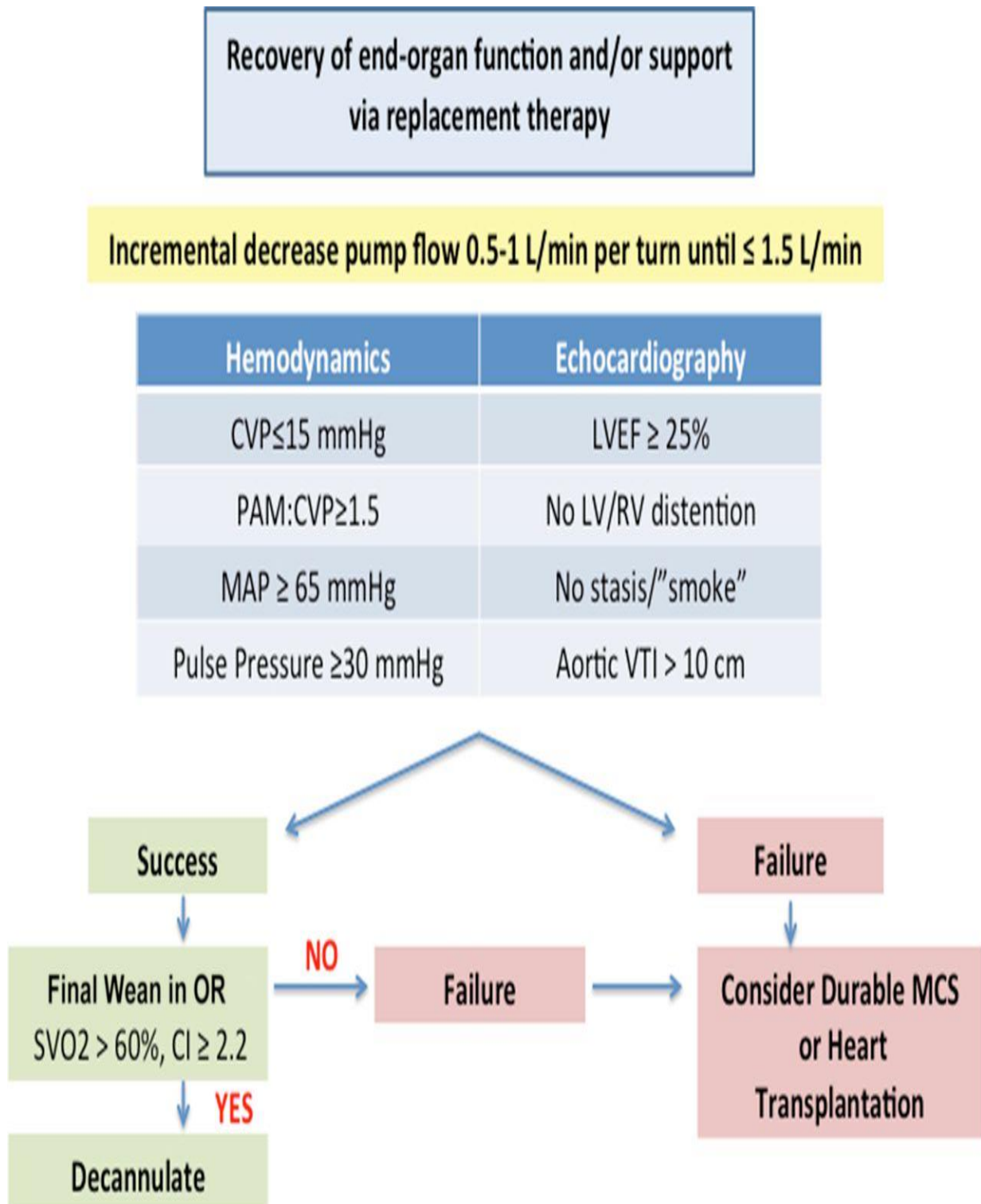
Prijedlog protokola za odvajanje od ECMO-a nalazi se na Slici 1:



Slika 1. Prijedlog strategije odvajanja bolesnika od ECMO potpore.

U literaturi postoji nekoliko prijedloga protokola za odvajanje bolesnika od ECMO potpore. U Slici 2 navodimo prijedlog Keeblera i suradnika publiciran u visokorangiranom znanstvenom časopisu (15).

Slika 2. Prijedlog algoritma za razmatranje odvajanja bolesnika od ECMO potpore (15)



Za odvajanje od ECMO-a nužno je ispuniti određene uvjete:

# Jetrena funkcija mora se oporaviti.

# Pacijenti za terminalnim zatajenjem srca ne mogu se odvojiti od ECMO-a. Etiologija kardiopulmonalnog zastoja mora biti kompatibilna s oporavkom miokarda. Kao primjere navodimo akutni miokarditis, akutni infarkt miokarda, postkardiotopmijsko zatajenje rada srca, intoksikacija lijekovima/narkoticima i septička kardiomiopatija.

# PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> omjer bi trebao biti veći od 200. Volumno opterećenje mora bit prihvatljivo i doze inotropnih lijekova trebale bi biti svedene na minimum.

# Bolesnik mora biti razmotren kao hemodinamski stabilan. U slučaju prihvatljivog ehokardiografskog prozora TTE bi trebala biti preferirana u odnosu na TEE.

# Pokušaji odvajanja od ECMO-a su mandatorni. ECMO protok bi trebao postupno i progresivno sveden na minimum od 1-1.5 L/min za minimalno 15 minuta.

#Ehokardiografska evaluacija mora uzeti u obzir parametre procjene funkcije LVA (LVEF and lateral mitral annulus peak systolic velocity), LV flow (aortic velocity-time integral) kao i diameter desne klijetke.

# hemodinamska procjena treba biti izvedena kako bi potvrdila odsustvo volumnog preopterećenja i visokih vrijednosti kapilarnih tlakova.

#Volumno opterećenje može biti korišteno kako bi se odtvario adekvatan preload i inotropna potpora se može koristiti kako bi se procijenila funkcija desne klijetke prilikom odvajanja od ECMO-a.

# Odvajanje od ECMO-a treba razmotriti ukoliko bolesnik nema terminalno zatajueenje srca, tolerira pokušaj odvajanja, ima LVEF  $\geq 20-25\%$ , aortni VTI (aortic velocity-time integral)

$\geq 12$  cm i “lateral mitral annulus peak systolic velocity of  $\geq 6$  cm/s” u minimalnoj ECMO potpori.

## **KOMPLIKACIJE VA ECMO POTPORE**

### **ISHEMIJA UDOVA**

Povijesno gledajući, ishemija udova javlja se u 16.9% bolesnika na perifernoj VA ECMO potpori. Fasciotomija poradi sindroma odjeljka (compartment syndrome) bila je izvođena u 10.3% bolesnika s 4.7% bolesnika kod kojih je bila potrebna amputacija (62). Trenutno, profilaktičko postavljanje antegradnih katetera za distalnu perfuziju udova dovelo je do smanjenja stope komplikacija(63). U dodatku ovome meta analiza Juoa i suradnika (64) opisala je relativni rizik za ishemiju udova od 0.41 ukoliko je bio postavljen distalni perfuzijski kateter, stoga se upotreba istoga preporučuje. Sindrom odjeljka se rijetko vidi kod teško ishemičnih udova prije reperfuzije. Nakon postavljanja katetera za distalnu perfuziju, isti se može dogoditi, posebno ukoliko se istovremeno javi edem samog uda i zategnuta “sjajna” koža. Mjerenje tlaka u odjeljku se preporuča u slučaju postojanja sumnje i ukoliko je tlak iznad 20 mmHg indicirana je fasciotomija. Redovito promatranje udova kao i Dopplerska analiza protoka krvi kroz udove nužni su rutinski, ali i ukoliko postoji najmanja sumnja na compartment onda se može ponavljati učestalo. Visoke vrijednosti kreatinin fosfokinaze i/ili visoke vrijednosti laktata ako je vrijednost laktata kod ECMO-a nespecifičan biomarker) mogu biti kasni znakovi i alarm za mogući nastanak ishemijske komplikacije.

## **MOŽDANI UDAR**

Ishemijski i hemoragijski moždani udar javljaju se u otprilike 4% VA ECMO bolesnika (65).

Stopa javljanja moždanog udara varira u zavisnosti o indikaciji za ECMO kao i o tehnikama kanilacije. Ishemijski moždani udar najčešći je kod eCPR bolesnika te se dijagnosticirao u 7% uspješnih resuscitacija (65). Kanilacija putem karotidne arterije utrostručuje rizik ishemijskog moždanog udara u usporedbi s kanilacijom femoralne arterije (49). Jedan od četiri bolesnika s cerebralnom ishemijom preživi, dok jedan od 10 bolesnika s cerebralnom hemoragijom preživi (66) i to obično uz prisutne neurološke deficite. Ukoliko je to izvedivo, kognitivna funkcija treba biti monitorirana kod bolesnika na ECMO potpori. Etiologija moždanog udara je multifaktorijalna te uključuje tromboembolijska zbivanja, sistemsku antikoagulaciju i hemodinamsku nestabilnost kao moguće razloge. Prisutnost ECMO kruga doprinosi daljnjem riziku povezanim s čestičnim ili zračnim embolijskim incidentima. U stanju niskog protoka, trombi se mogu formirati spontano u lijevom atriju i lijevoj klijetci.

## **KRVARENJE**

Pacijenti na VA ECMO-u tipično su antikoagulirani i skloni krvarenju. Da bi oksigenacija bila zadovoljavajuća, preporuča se razina hemoglobina od 8 do 10 mg/dl. Transfuzija krvnih pripravaka nije rijetka u ECMO bolesnika, međutim treba imati na umu alosenzitizaciju kod potencijalnih transplant kandidata kao i mogućnost oštećenja pluća uslijed masivnih transfuzija. Jedna od mjera za sprečavanje krvarenja je i modifikacija antikoagulacijske terapije ili čak privremena obustava antikoagulacijskog liječenja.

## **INFEKCIJA**

Bakterijemija i sepsa su najčešće infektivne komplikacije kod bolesnika na ECMO-u s većom stopom infektivnih komplikacija u slučajevima duljeg trajanja mehaničke cirkulacijske potpore. Više od 53% bolesnika doživi infektivnu komplikaciju u vremenskom periodu od 14 dana od početka ECMO potpore. Mortalitet kod bolesnika s infektivnim komplikacijama doseže 60%. Principi asepse i antiseptičke procedure prilikom kanilacije su od osobite važnosti, posebno uzevši u obzir hitnoću same procedure.

## **HARLEQUIN SINDROM**

S vremenom lijeva klijetka se oporavlja i počinje izbacivanje krvi koja dopire iz plućne cirkulacije. Anterogradni protok deoksigenirane krvi iz zatajelih pluća mješa se nepredvidivo s retrogradnim protokom oksigenirane krvi iz ECMO outflow kanile što rezultira s pojavnošću deoksigenirane krvi u luku aorte i gornjem dijelu tijela s ishemijom mozga kao najznačajnijom komplikacijom. Oveju pojavu poznat je kao Harlequin Sindrom i karakteriziran je cijanozom gornjih ekstremiteta dok su donji ekstremiteti adekvatno oksigenirani. Monitoriranje saturacije u cilju detekcije Harlequinovog sindroma izvodi se s desne ruke, čela, nosa ili desnog uha dok se krv za analizu plinova uzorkuje iz desne radijalne arterije.

## **NJEGA BOLESNIKA NA ECMO POTPORI**

Uspjeh liječenja bolesnika na ECMO potpori posljedica je multidisciplinarnog timskog rada koji nezaobilazno uključuje sestrinsku njegu od strane medicinskih sestara i tehničara educiranih specifično za intenzivitičku patologiju i mehaničku cirkulacijsku potporu.

U osnovi razmatrajući, sestrinska medicinska skrb za ECMO bolesnike uključuje precizno i redovito praćenje bolesnika iz više aspekata kao što su:

# neurološki status

# rizik krvarenja i masivnih transfuzija

# stanje hemodinamike

# integritet ECMO potpore

# prevencija formiranja dekubitusa nastalih natiskivanjem

# prevencija infektivnih komplikacija

Bolesnik na ECMO potpori vrlo je zahtjevan bolesnik kako za medicinsko planiranje tako i za područje sestrinske medicinske njege. U svakom slučaju radi se o multidisciplinarnom pristupu koji iziskuje, s koje god strane razmatrali, detaljno monitoriranje 24 sata dnevno. U liječenju je posebno potrebna koordinacija ECMO specijalista koji je zadužen za ordiniranje protoka na ECMO-u i intenzivista koji određuje lijekove koji alteriraju hemodinamiku. Sve okolnosti vezane za ECMO bolesnike iziskuju inovativnost, ali i fleksibilnost i spremnost na ekstra sate provedene pored bolesnika a sve u cilju kako bi se optimalni medicinski protokol prilagodio tom bolesniku.



Utrenirane medicinske sestre ili tehničari zaduženi za njegu ECMO bolesnika imaju ključnu ulogu u optimalnom liječenju bolesnika te optimalnom njegom i monitoriranjem bolesnika mogu reducirati mortalitet između 14 i 36%. Konsenzus stručnjaka nedavno je predložio broj sestara u njezi naspram broja bolesnika s ECMO potporom u omjeru 1:1 do 1:2 da bi se isporučila kvalitetna i sigurna njega za bolesnike (67). U 60% centara medicinski tehničari involvirani u njegu ECMO bolesnika, dakle monitoriranje bolesnika i intervencije u sklopu monitoriranja bili su raspoređeni u omjeru jedan tehničar na jednog ECMO bolesnika (68).

### **Njega mjesta kanilacije za ECMO potporu**

Uz sestrinsku skrb za ECMO bolesnika, pored samog bolesnika neophni su u svakodnevnoj njezi perfuzionist i fizioterapeut (negdje respiratorni terapeut.) Kanile ECMO sistema zahtijevaju u najmanju ruku jednaku njegu kao i portovi vaskularnog pristupa što znači dnevnu procjenu crvenila, gnojne sekrecije, adekvatnost fiksacije i sigurnost pozicije postavljanja kao i previjanje na dnevnoj bazi. Fiksacija kanila u adekvatnoj poziciji koja je određena samim UZV-om prilikom postavljanja ECMO sustava je neophodno važna te se uz UZV naknadno može potvrditi i RTG-om (69). Stoga, neophodno je na dnevnoj bazi pregledati poziciju kanile kao i njenu fiksaciju jer je moguća malpozicija kanile koja nastaje uslijed neadekvatne fiksacije što rezultira sa neadekvatnim protocima kao i mogućim ispadanjem kanila (70). Sigurna pozicija kanile kao i fiksacija kanila u sigurnoj poziciji vrlo je važna jer se malpozicija kanile jednako kao i hipovolemija može dovesti do malperfuzije i oštećenja organa. „Suction events”, tj. zaustavljanje protoka poradi nemogućnosti adekvatne drenaže uslijed kolapsa venske linije može kasnije rezultirati formiranjem tromba u samom sistemu. Prisutnost tromba u oksigenatoru može se prepoznati vizualno, ali i povećavanjem tlaka kroz oksigenator, tj. smanjenju tlaka nakon oksigenatora (23).

U okviru svakodnevne njege potrebno je promatrati udove, posebno one kod kojih može nativni protok kroz krvne žive biti kompromitiran uslijed kanilacije. Svakodnevno promatranje, klinička procjena, palpacija kao i Doppler sonografija korisni su alati u razmatranju udova, posebno dijelova koji su distalno od mjesta postavljanja kanile( 70). Osim donjih udova gdje se u pravilu postavljaju kanile kod perifernog ECMO-a ,neophodno je važno promatrati i vaskularni status te status oksigenacije gornjih udova s procjenom eventualnog nastanka Harlequin sindroma. Harlequin sindrom nastaje kod bolesnika s perifernom VA ECMO konfiguracijom kod kojih je došlo do oporavka funkcije rada srca uz istovremenu lošu funkciju pluća što dovodi do distribucije loše oksigenirane krvi u gornje ekstremitete.

Također, po uspostavljanju ECMO potpore, potrebno je pratiti dinamiku u crvenoj krvnoj slici jer se kod postavljanja kanila mogu dogoditi komplikacije u smislu krvarenja koje može biti vidljivo izvana (npr. hematomi na koži), ali može se raditi i o retroperitonealnom hematomu što može rezultirati fatalnim posljedicama. Manji hematomi i manja krvarenja iz mjesta neposredno uz postavljenu kanilu mogu se kontrolirati s kompresijom, međutim i u tim slučajevima neophodno je biti svjestan kako je protok na ECMO-u kao i prisutnost perfuzije distalno od mjesta postavljanja kanile imperativ.

Na dnevnoj bazi potrebno je promatrati prisutnost znakova infekcije jer je poznato kako je pojavnost infekcije kod ECMO bolesnika u strogoj povezanosti s višom stopom mortaliteta (71). Mjesta postavljanja svih invazivnih linija uključivo mjesta postavljanja kanila trebaju biti pregledavana na dnevnoj bazi.

Dekubitusi nastali natiskom na kožu bolesnika neminovno nastaju kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja , posebno kod ECMO bolesnika gdje je pomicanje bolesnika limitirano. Prema dostupnoj literaturi, stopa dekubitusa, tj. ulkusa na koži uslijed natisnuća kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja, varira od 0.4% do 12% (72) a kod kardiokirurških bolesnika

stopa dekubitusa raste i do 29.5% (73). Posljedice nastanka dekubitusa su višestruke te često uključuju infekciju i sepsu, bolnost, ograničava se uspješnost oporavka a u konačnici sve može rezultirati smrću bolesnika. Iako su općeniti faktori rizika za dekubitus kao što su dob, imobilnost, loš nutritivni status, promijenjen status senzorijski te drugi komorbiditeti identificirani, ECMO potpora je razumljivo, sama po sebi vrlo velik rizični faktor za nastanak dekubitusa (73). Kod kardiokirurških bolesnika, duljina trajanja zahvata, nivo tjelesne temperature tijekom operacije, kao i upotreba vazopresorne potpore, povećavaju rizik nastanka dekubitusa. Kod bolesnika na ECMO-u hemodinamska nestabilnost može dodatno činiti rizik faktor jer se uslijed hemodinamske nestabilnosti smanjuje mobilnost i rehabilitacijska aktivnost kod bolesnika. Prije spomenuti vazopresori mogu samo dodatno pogoršati rizik za nastanak dekubitusa ,stoga je od osobite važnosti imati organiziranu sestričnu njegu koja između ostalog ima u redovitom dnevnom planu nadzor bolesnika i mjere za sprečavanje dekubitusa.

Ciljevi za njegu bolesnika na ECMO-u zapravo su identični kao i svim bolesnicima u JIL-u. Stratifikacija bolesnika za rizik nastanka dekubitusa definira se „Braden Skorom“ te bolesnici s skorom 14 ili manje primaju maksimalan stupanj intervencija za prevenciju dekubitusa (72). Bolesnici trebaju biti repositionirani svaka 2 sata i repositioniranje treba uključiti multidisciplinarni tim koji vodi brigu o sigurnosti pomicanja bolesnika. Za prevenciju dekubitusa i njihovo liječenje, u slučaju nastanka, važno je optimizirati nutritivni status kako bi se smanjio rizik za nastanak dekubitusa.

## **Rana mobilizacija ECMO bolesnika**

Rana mobilizacija i adekvatna fizikalna terapija neobično su važni kod ECMO bolesnika jer značajno poboljšavaju ishode liječenja, smanjuju stopu delirija, skraćuje se vrijeme ventilacije i optimiziraju se rezultati uz skraćivanje boravka u JIL-u. Obično su prva 24-48 sati po

ustpostavi ECMO-a kritični i tu se obično ne može obavljati rehabilitacija i fizikalna terapija poradi samog hemodinamskog stabiliziranja bolesnika. Stupanj fizikalne terapije i rehabilitacije određuje se individualno za svakog ECMO bolesnika zavisno o stupnju hemodinamske potpore koja je potrebna te respiratorne i farmakološke potpore. U načelu, bolesnici s VV ECMO potporom mogu se ranije i u većem stupnju mobilizirati, nego bolesnici s VA ECMO potporom, međutim, novije studije ukazuju kako su rana mobilizacija i intenzivna fizikalna terapija izvedivi i sigurni za bolesnike te kao takvi su povezani s boljim ishodima liječenja ( 74). Radna grupa Sveučilišta Maryland organizirala je multidisciplinarni tim za njegu ECMO bolesnika koji bolesnika razmatra hemodinamski, u kontekstu rizika za krvarenje te u kontekstu stabilnosti i sigurnosti kanila. Adekvatna fiksacija kanila i svakodnevno razmatranje na koji način fizikalna terapija može utjecati na fiksaciju i sigurnu poziciju kanila s aspekta pozicije kanila u smislu krvarenja izlaznog mjesta ili u smislu stabilnosti protoka u određenoj poziciji kanile.

Društvo za intenzivnu medicinu definiralo je ABCDEF strategiju za njegu bolesnika. Ovaj akronim dolazi iz engleskog jezika i predstavlja strategiju u njezi bolesnika (**A**ssess, prevent, and manage pain; **B**oth spontaneous awakening and breathing trials; **C**hoice of analgesia and Sedation; **D**elirium assess, prevent, and manage; **E**arly mobility and exercise; **F**amily engagement/empowerment) (75-78). ABCDEF strategija dokazana je kao uspješna na velikom broju bolesnika i kao takva sigurno doprinosi boljim rezultatima liječenja ECMO bolesnika.

### **Sestrinska njega – važnost detekcije i prevencije sistemskih komplikacija vezanih za ECMO**

Postoji sve više literature koja adresira probleme i komplikacije u liječenju ECMO bolesnika, međutim, unatoč svim opisanim komplikacijama stopa otpuštanja iz bolnice nakon uspješne ECMO potpore iznosi više od 50%. Najčešće komplikacije u ECMO bolesnika su zatajenje

bubrega, krvarenje i infekcija. Razumijevanje potencijalnih komplikacija, redovito monitoriranje bolesnika i komuniciranje ECMO tima u smislu prijave i praćenja svake možebitne komplikacije sigurno doprinosi boljim rezultatima liječenja. Stopa zatajenja bubrega na ECMO terapiji raste do 80% i povezana je sa učesterostručenjem mortaliteta (79). Preopterećenje volumenom jedan je od najčešćih razloga za uspostavu hemodijalize. Od svih preživjelih ECMO bolesnika ,koji su trebali hemodijalizu tijekom ECMO potpore, njih 46% treba hemodijalizu i nakon što se odvoje od ECMO potpore (79). Sestrinska njega u ovom smislu riječi podrazumijeva praćenje balansa tekućine kod ovih bolesnika, praćenje biokemijskih nalaza i identificiranje svih znakova koji bi eventualno uputili na preopterećenje volumenom. Preopterećenje volumenom može dovesti do abdominalnog kompartment sindroma koje kasnije može dovesti do problema u protoku ECMO sistema. Stoga, promatranje abdomena u redovitim intervalima je od ključnog značaja kod ECMO bolesnika.

#### Hematološke komplikacije

Kao što smo prije spomenuli, gotovo 30% bolesnika na ECMO potpore ima značajno krvarenje. Krvarenje može biti posljedica dezintegracije tkiva uslijed kanilacije ili druge nokse koja u konačnici dovodi do ECMO potpore, ali isto tako krvarenje može nastati poradi poremećaja antikoagulacije. Kada govorimo o krvarenju, kao posljedici antikoagulacijskog protokola, moramo biti svjesni kako se radi o upravljanju hemostazom gdje se na jednom kraju nalazi visoki rizik za krvarenja, a na drugom kraju se nalazi visoki rizik za trombotske komplikacije. Nefrakcionirani heparin se koristi za antikoagulaciju ECMO bolesnika uz ciljani APTV između 50 i 70 sekundi. Kod bolesnika na heparinu potrebno je redovito monitoriranje vrijednosti trombocita poradi rizika od razvoja heparin inducirane trombocitopenije. Bolesnici na ECMO potpore katkada na dnevnoj razini trebaju transfuziju krvnih pripravaka, a prema dostupnoj literaturi prosječni ECMO bolesnik dobije transfuziju od 45 jedinica koncentrata eritrocita za vrijeme ECMO potpore (23). Poznato je da visoki

stupanj transfuzijskih potreba smanjuje preživljenje bolesnika. Pažljiva antikoagulacijska terapija je vrlo važna u smanjenju rizika bilo tromboze bilo krvarenja. U sklopu njege bolesnika, važno je redovito vaditi uzorke krvi za analizu stupnja antikoagulacije, pratiti nalaze crvene krvne slike koji bi upućivali na krvarenje i redovito promatrati bolesnika u smislu pojavnosti bilo kakvih znakova, što trombotskih zbivanja što poremećaja krvarenja.

Infektivne komplikacije ECMO bolesnika

Udio od 13 do 26% bolesnika na ECMO potpori razvija nozokomijalnu infekciju (posebno VA ECMO bolesnici), a pojavnost nozokomijalne infekcije je usko povezana s lošijim ishodom liječenja bolesnika. Ukratko, infekcije koje se mogu pojaviti kod ECMO bolesnika su uglavnom respiratorne infekcije, urinarne infekcije te infekcije mjesta kanilacije (80).

Adekvatna njega bolesnika na ECMO-u ključna je za prevenciju svih vrsta prije spomenutih nozokomijalnih infekcija. Higijenske mjere, ispiranje usta klorheksidinskim preparatima kao i primjena nepropusnih okluzivnih zavoja za mjesta kirurških rana faktori su koji doprinose prevenciji i kontroli noziokomijalnih infekcija.

Kardiopulmonalne komplikacije ECMO bolesnika.

Volumno preopterećenje lijeve klijetke jedna je od kardiopulmonalnih komplikacija ECMO bolesnika koja dovodi do plućnog edema. Osim edema pluća uslijed volumnog preopterećenja, na ECMO potpori može se razviti plućna hemoragija. Redovito minitoriranje hemodinamike te RTG srca i pluća, a u novije vrijeme i UZV pluća mogu bitno unaprijediti monitoriranje i praćenje ECMO bolesnika. Neurološke komplikacije

Studija na 24000 bolesnika pokazala je stopu neželjenih neuroloških zbivanja od 10.9% (81).

Prema nekim izvorima, stopa neuroloških incidenata na ECMO populaciji raste i do 50% (69).

Monitoriranje neurološkog statusa u sklopu zdravstvene njege od velike je važnosti jer pravovremeno uočavanje istih može dovesti do pravovremenih intervencija.

## Zaključak

Za uspjeh liječenja ECMO bolesnika, neophodno je važno imati primjerenu zdravstvenu njegu koja ima zadaću prevencije komplikacija i njihove pravovremene identifikacije, ukoliko nastanu. Timski pristup i pravovremene reakcije od osobite su važnosti kod ECMO bolesnika. Rezultati liječenja ponekad su frustrirajući, osobito za kadar medicinskih sestara-tehničara koji su svakodnevno uključeni u skrb i u kontaktu s bolesnikovom obitelji. Međutim, rezultati liječenja bolji su iz dana u dan što nam daje motivaciju za daljnje istraživanje ovog područja i unaprjeđenje njege i liječenja bolesnika.

Optimizacija liječenja ECMO bolesnika rezultira s višom stopom bolesnika koji se u konačnici uspješno odvajaju od ECMO potpore.

Proces odvajanja od ECMO-a je zahtjevan jer nažalost ne rezultira uvijek preživljenjem bolesnika. U strategiji odvajanja od ECMO potpore važno je da se ECMO ne odvaja u vremenu kada se bolesnik nije u cijelosti oporavio od stanja koje je dovelo do potrebe za ECMO potporom. Oštećeni organi moraju biti u cijelosti oporavljeni prije pokušaja odvajanja i bolesnik mora biti hemodinamski stabilan. Etiologija zatajenja srca mora biti kompatibilna s oporavkom srčane funkcije. U procesu odvajanja od ECMO-a, ehokardiografska i hemodinamska procjena su neophodne kako bi se procjenilo ponašanje klijetki i ocijenila odvojivost od ECMO potpore.

Perfuzionist ima značajnu ulogu u upravljanju ECMO sustavom i kliničkim potrebama bolesnika na ECMO-u. Odgovoran je za sve aspekte nadgledanja i rješavanje problema ECMO kruga. Pridržava se utvrđenih kliničkih smjernica s ciljem ostvarenja najviših standarda skrbi.

## REFERENCE

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63.
2. Rajan S, Wissenberg M, Folke F, Hansen SM, Gerds TA, Kragholm K, et al. Association of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation and Survival According to Ambulance Response Times After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. 2016;134(25):2095-104.
3. Peek GJ, Firmin RK. The inflammatory and coagulative response to prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio J*. 1999;45(4):250-63.
4. McMullan DM, Emmert JA, Permut LC, Mazor RL, Jeffries HE, Parrish AR, et al. Minimizing bleeding associated with mechanical circulatory support following pediatric heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(3):392-7.
5. Augustin S, Horton A, Butt W, Bennett M, Horton S. Centrifugal pump inlet pressure site affects measurement. *Perfusion*. 2010;25(5):313-20.
6. Walczak R, Lawson DS, Kaemmer D, McRobb C, McDermott P, Smigla G, et al. Evaluation of a preprimed microporous hollow-fiber membrane for rapid response neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2005;20(5):269-75.
7. Mandler N, Podechtl F, Feil G, Hiltmann P, Sebening F. Seal-less centrifugal blood pump with magnetically suspended rotor: rot-a-flot. *Artif Organs*. 1995;19(7):620-4.
8. Tamari Y, Lee-Sensiba K, King S, Hall MH. An improved bladder for pump control during ECMO procedures. *The journal of extra-corporeal technology*. 1999;31(2):84-90.
9. Tamari Y, Lee-Sensiba K, Ganju R, Chan R, Hall MH. A new bladder allows kinetic venous augmentation with a roller pump. *Perfusion*. 1999;14(6):453-9.



10. Lawson DS, Ing R, Cheifetz IM, Walczak R, Craig D, Schulman S, et al. Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005;6(5):573-7.
11. Peek GJ, Killer HM, Reeves R, Sosnowski AW, Firmin RK. Early experience with a polymethyl pentene oxygenator for adult extracorporeal life support. *Asaio J*. 2002;48(5):480-2.
12. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1058-69.
13. Rais-Bahrami K, Walton DM, Sell JE, Rivera O, Mikesell GT, Short BL. Improved oxygenation with reduced recirculation during venovenous ECMO: comparison of two catheters. *Perfusion*. 2002;17(6):415-9.
14. Rais-Bahrami K, Rivera O, Mikesell GT, Seale WR, Sell JE, Short BL. Improved oxygenation with reduced recirculation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: evaluation of a test catheter. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1722-5.
15. Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, McGrane S, Zalawadiya S, Schlendorf KH, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock. *JACC Heart failure*. 2018;6(6):503-16.
16. Kim HS, Cheon DY, Ha SO, Han SJ, Kim HS, Lee SH, et al. Early changes in coagulation profiles and lactate levels in patients with septic shock undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(3):1418-30.
17. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(3):342-50.

18. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2010;47(5-6):197-212.
19. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renne T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427-37.
20. Da Q, Teruya M, Guchhait P, Teruya J, Olson JS, Cruz MA. Free hemoglobin increases von Willebrand factor-mediated platelet adhesion in vitro: implications for circulatory devices. *Blood*. 2015;126(20):2338-41.
21. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. 2015;30(8):675-82.
22. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox sanguinis*. 2017;112(5):443-52.
23. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*. 2014;118(4):731-43.
24. Fletcher-Sandersjoo A, Thelin EP, Bartek J, Jr., Elmi-Terander A, Broman M, Bellander BM. Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190365.
25. Fletcher Sandersjoo A, Bartek J, Jr., Thelin EP, Eriksson A, Elmi-Terander A, Broman M, et al. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *Journal of intensive care*. 2017;5:27.

26. Mazzeffi MA, Tanaka K, Roberts A, Rector R, Menaker J, Kon Z, et al. Bleeding, Thrombosis, and Transfusion With Two Heparin Anticoagulation Protocols in Venoarterial ECMO Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(5):1216-20.
27. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):682-9.
28. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry E. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *Asaio J.* 2013;59(3):202-10.
29. Cho HJ, Kim DW, Kim GS, Jeong IS. Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients. *Chonnam medical journal.* 2017;53(2):110-7.
30. Ranucci M, Baryshnikova E, Cotza M, Carboni G, Isgro G, Carlucci C, et al. Coagulation monitoring in postcardiotomy ECMO: conventional tests, point-of-care, or both? *Minerva anestesiologica.* 2016;82(8):858-66.
31. Obstals F, Vorobii M, Riedel T, de Los Santos Pereira A, Bruns M, Singh S, et al. Improving Hemocompatibility of Membranes for Extracorporeal Membrane Oxygenators by Grafting Nonthrombogenic Polymer Brushes. *Macromolecular bioscience.* 2018;18(3).
32. Cornelissen CG, Dietrich M, Gromann K, Frese J, Krueger S, Sachweh JS, et al. Fibronectin coating of oxygenator membranes enhances endothelial cell attachment. *Biomed Eng Online.* 2013;12:7.
33. Pflaum M, Kuhn-Kauffeldt M, Schmeckeber S, Dipresa D, Chauhan K, Wiegmann B, et al. Endothelialization and characterization of titanium dioxide-coated gas-exchange membranes for application in the bioartificial lung. *Acta Biomater.* 2017;50:510-21.

34. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart, lung & circulation*. 2008;17 Suppl 4:S41-7.
35. Abrams D, Combes A, Brodie D. What's new in extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure and cardiac arrest in adults? *Intensive Care Med*. 2014;40(4):609-12.
36. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2769-78.
37. Ghodsizad A, Koerner MM, Brehm CE, El-Banayosy A. The role of extracorporeal membrane oxygenation circulatory support in the 'crash and burn' patient: from implantation to weaning. *Current opinion in cardiology*. 2014;29(3):275-80.
38. Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1616-26.
39. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(1):92-102.
40. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):302-11, 11 e1.
41. Luo XJ, Wang W, Sun HS, Hu SS, Long C, Xu JP, et al. [Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiorespiratory function failure in adult patients]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 2009;47(20):1563-5.

42. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, et al. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):210-4.
43. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Leger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1404-11.
44. Chang WW, Tsai FC, Tsai TY, Chang CH, Jenq CC, Chang MY, et al. Predictors of mortality in patients successfully weaned from extracorporeal membrane oxygenation. *PLoS One.* 2012;7(8):e42687.
45. Aziz TA, Singh G, Popjes E, Stephenson E, Mulvey S, Pae W, et al. Initial experience with CentriMag extracorporeal membrane oxygenation for support of critically ill patients with refractory cardiogenic shock. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(1):66-71.
46. Cavarocchi NC, Pitcher HT, Yang Q, Karbowski P, Miessau J, Hastings HM, et al. Weaning of extracorporeal membrane oxygenation using continuous hemodynamic transesophageal echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(6):1474-9.
47. Aissaoui N, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, Pavie A, et al. Predictors of successful extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) weaning after assistance for refractory cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1738-45.
48. Luyt CE, Landivier A, Leprince P, Bernard M, Pavie A, Chastre J, et al. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock. *J Crit Care.* 2012;27(5):524 e7-14.
49. Leick J, Liebetau C, Szardien S, Fischer-Rasokat U, Willmer M, van Linden A, et al. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(9):661-9.

50. Platts DG, Sedgwick JF, Burstow DJ, Mullany DV, Fraser JF. The role of echocardiography in the management of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(2):131-41.
51. Aissaoui N, Guerot E, Combes A, Delouche A, Chastre J, Leprince P, et al. Two-dimensional strain rate and Doppler tissue myocardial velocities: analysis by echocardiography of hemodynamic and functional changes of the failed left ventricle during different degrees of extracorporeal life support. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(6):632-40.
52. Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation.* 2012;83(11):1413-7.
53. Johnson NJ, Gaieski DF, Allen SR, Perrone J, DeRoos F. A review of emergency cardiopulmonary bypass for severe poisoning by cardiotoxic drugs. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology.* 2013;9(1):54-60.
54. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care.* 2007;11(2):207.
55. Durinka JB, Bogar LJ, Hirose H, Brehm C, Koerner MM, Pae WE, et al. End-organ recovery is key to success for extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Asaio J.* 2014;60(2):189-92.
56. Khot UN, Mishra M, Yamani MH, Smedira NG, Paganini E, Yeager M, et al. Severe renal dysfunction complicating cardiogenic shock is not a contraindication to mechanical support as a bridge to cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(3):381-5.
57. Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, et al. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):676-80.

58. Affronti A, di Bella I, Carino D, Ragni T. Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients. *Asaio J.* 2013;59(6):554-7.
59. Files MD, Kajimoto M, O'Kelly Priddy CM, Ledee DR, Xu C, Des Rosiers C, et al. Triiodothyronine facilitates weaning from extracorporeal membrane oxygenation by improved mitochondrial substrate utilization. *Journal of the American Heart Association.* 2014;3(2):e000680.
60. Kajimoto M, Ledee DR, Xu C, Kajimoto H, Isern NG, Portman MA. Triiodothyronine Activates Lactate Oxidation Without Impairing Fatty Acid Oxidation and Improves Weaning From Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ J.* 2014.
61. Petroni T, Harrois A, Amour J, Lebreton G, Brechot N, Tanaka S, et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation\*. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2075-82.
62. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):610-6.
63. Lamb KM, DiMuzio PJ, Johnson A, Batista P, Moudgill N, McCullough M, et al. Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia complications in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Vasc Surg.* 2017;65(4):1074-9.
64. Juo YY, Skancke M, Sanaiha Y, Mantha A, Jimenez JC, Benharash P. Efficacy of Distal Perfusion Cannulae in Preventing Limb Ischemia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artif Organs.* 2017;41(11):E263-E73.

65. Megarbane B, Deye N, Aout M, Malissin I, Resiere D, Haouache H, et al. Usefulness of routine laboratory parameters in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2011;82(9):1154-61.
66. Brady WJ, Gurka KK, Mehring B, Peberdy MA, O'Connor RE, American Heart Association's Get with the Guidelines I. In-hospital cardiac arrest: impact of monitoring and witnessed event on patient survival and neurologic status at hospital discharge. *Resuscitation*. 2011;82(7):845-52.
67. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):488-96.
68. Daly KJ, Camporota L, Barrett NA. An international survey: the role of specialist nurses in adult respiratory extracorporeal membrane oxygenation. *Nursing in critical care*. 2017;22(5):305-11.
69. Lee S, Chaturvedi A. Imaging adults on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Insights into imaging*. 2014;5(6):731-42.
70. Rupperecht L, Lunz D, Philipp A, Lubnow M, Schmid C. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart, lung and vessels*. 2015;7(4):320-6.
71. Sun HY, Ko WJ, Tsai PR, Sun CC, Chang YY, Lee CW, et al. Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1125-32 e2.
72. Swafford K, Culpepper R, Dunn C. Use of a Comprehensive Program to Reduce the Incidence of Hospital-Acquired Pressure Ulcers in an Intensive Care Unit. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2016;25(2):152-5.



73. Rao AD, Preston AM, Strauss R, Stamm R, Zalman DC. Risk Factors Associated With Pressure Ulcer Formation in Critically Ill Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2016;43(3):242-7.
74. Wells CL, Forrester J, Vogel J, Rector R, Tabatabai A, Herr D. Safety and Feasibility of Early Physical Therapy for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenator: University of Maryland Medical Center Experience. *Crit Care Med*. 2018;46(1):53-9.
75. Stollings JL, Devlin JW, Pun BT, Puntillo KA, Kelly T, Hargett KD, et al. Implementing the ABCDEF Bundle: Top 8 Questions Asked During the ICU Liberation ABCDEF Bundle Improvement Collaborative. *Critical care nurse*. 2019;39(1):36-45.
76. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3-14.
77. Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, Byrum DG, Kumar VK, Devlin JW, et al. Improving Health Care for Critically Ill Patients Using an Evidence-Based Collaborative Approach to ABCDEF Bundle Dissemination and Implementation. *Worldviews on evidence-based nursing*. 2018;15(3):206-16.
78. Balas MC, Pun BT, Pasero C, Engel HJ, Perme C, Esbrook CL, et al. Common Challenges to Effective ABCDEF Bundle Implementation: The ICU Liberation Campaign Experience. *Critical care nurse*. 2019;39(1):46-60.
79. Villa G, Katz N, Ronco C. Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney. *Cardiorenal medicine*. 2015;6(1):50-60.
80. Kim GS, Lee KS, Park CK, Kang SK, Kim DW, Oh SG, et al. Nosocomial Infection in Adult Patients Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Korean medical science*. 2017;32(4):593-8.

81. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of clinical neurology*. 2015;11(4):383-9.

## **ŽIVOTOPIS**

Ime mi je Mladen Jelovečki, rođen sam 02.03.1970. godine u Zagrebu.

Srednju medicinsku školu u Mlinarskoj 34 pohađao sam od 1985. do 1988.

Na Klinici za kardijalnu kirurgiju zaposlen sam 1992. godine, a kao perfuzionista radim od 1994. godine.

Europski perfuzionistički ispit EBCP posjedujem od 2005.godine.

Višu medicinsku školu u Zagrebu pohađao sam od 2012. do 2015.

Diplomski studij sestrinstva upisujem 2017. godine.