



Kliničko zapažanje | Clinical observation

Selektivna disekcija vrata u adolescenta na uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju – uloga anesteziologa. Prikaz bolesnika uz pregled literature.

Selective neck dissection in adolescent on extracorporeal membrane oxygenation – the role of the anesthesiologist. Case report with review of the literature.

Ivana Bureš Valentić¹✉, Renata Curić Radivojević^{1,2}, Ivana Vukušić¹, Ozren Vugrinec³, Filip Rubić^{2,4}

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

³Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

⁴Odjel za pedijatrijsku intenzivnu medicinu, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori

IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA
– metode, neželjeni učinci;
KARDIOGENI ŠOK – liječenje; ANESTEZIOLOG;
ANESTEZIJA – metode; INTRAOPERACIJSKO PRAĆENJE;
KRVARENJE – prevencija i kontrola;
ANTIKOAGULANSI – primjena i doziranje;
HEPARIN – primjena i doziranje; DISEKCIJA VRATA

Descriptors

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION
– adverse effects, methods;
SHOCK, CARDIOGENIC – therapy; ANESTHESIOLOGISTS;
ANESTHESIA – methods;
MONITORING, INTRAOPERATIVE;
HEMORRHAGE – prevention and control;
ANTICOAGULANTS – administration and dosage;
HEPARIN – administration and dosage;
NECK DISSECTION

SAŽETAK. U gotovo 50 godina od prve primjene, izvantjelesna potpora cirkulaciji postala je nezamjenjivim alatom u zbrinjavanju djece i odraslih s teškim zatajenjem srca i pluća refraktornim na konzervativno liječenje. Tijekom posljednjeg desetljeća prati se značajan porast primjene uređaja za izvantjelesnu membransku oksigenaciju u bolesnika svih dobnih skupina. Veća dostupnost uređaja i poboljšanje tehnologije doveli su do proširenja indikacija za njegovo korištenje. Bolesnik na izvantjelesnoj potpori cirkulaciji može biti podvrgnut hitnom kirurškom zahvatu ili dijagnostičko-terapijskim postupcima koji zahtijevaju prisutnost anesteziologa. Zbog protrombotičkih svojstava uređaja, najveći klinički izazov jest pravilno titrirati lijekove za antikoagulaciju kako bi se komplikacije svele na najmanju razinu. Rizik od krvarenja i dalje je ograničavajući čimbenik za široku primjenu izvantjelesne potpore cirkulaciji. U ovom prikazu slučaja opisan je anesteziološki pristup mladiću priključenom na uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju, u kojega je bila indicirana žurna selektivna disekcija vrata. Cilj ovog rada jest uz primjer dati sažeti prikaz trenutnih spoznaja i preporuka za zbrinjavanje bolesnika anesteziolozima koji se u svojoj praksi rutinski ne susreću s uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

SUMMARY. In almost 50 years since its first application extracorporeal life support has become an indispensable tool in the care of children and adults with severe heart and lung failure refractory to conservative treatment. Over the last decade, there has been a significant increase in the use of extracorporeal membrane oxygenation devices in patients of all ages. Greater availability of the device and improved technology have led to the expansion of indications for its use. A patient on extracorporeal life support may undergo emergency surgery or diagnostic and therapeutic procedures that require the presence of an anesthesiologist. Due to the prothrombotic properties of the device, the biggest clinical challenge is to properly titrate anticoagulant drugs to minimize complications. The risk of bleeding remains a limiting factor for the widespread use of the extracorporeal life support. This case report describes the anesthetic management of a child of adolescent age connected to an extracorporeal membrane oxygenator in whom urgent selective neck dissection was indicated. The aim of this paper is to give a summary of current knowledge and recommendations for the care of patients by anesthesiologists who do not routinely encounter a device for extracorporeal membrane oxygenation in their practice.

Privremena mehanička cirkulacijska potpora izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) počela se razmatrati 1960-ih godina kao nadopuna konvencionalnoj kardiopulmonalnoj reanimaciji. Godine 1972. opisana je prva uspješna primjena ECMO uređaja za izvantjelesnu potporu životu (engl. *extracorporeal life support*, ECLS) u mlade odrasle osobe.^{1–3} Korištenjem privremene cirkulacijske potpore omogućava se vrijeme za oporavak organa, donošenje odluke o daljnjem liječenju i premošćuje se vrijeme do implantacije dugotrajne cirkulacijske potpore ili do transplantacije srca.⁴ Izvantjelesna potpora cirkulaciji postala je neza-

mjenjivim alatom u liječenju djece i odraslih s teškim zatajenjem srca i/ili pluća refraktornim na konzervativno liječenje.^{5,6} Elektivna primjena uređaja za izvantjelesnu oksigenaciju moguća je u slučajevima privremene afunkcije srca i pluća, npr. prilikom ekstenzivne bronhoalveolarne lavože, kirurških zahvata u medijastinumu ili na traheji te okluzije koronarnih

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivana Bureš Valentić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9205-3801>,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: iveburesch@gmail.com

Primljeno 28. veljače 2021., prihvaćeno 15. studenoga 2021.

TABLICA 1. RELATIVNE KONTRAINDIKACIJE ZA PRIMJENU IZVANTJELESNE POTPORE ŽIVOTU (ENGL. SKR. ECLS)
TABLE 1. RELATIVE CONTRAINDICATIONS FOR EXTRACORPoreal LIFE SUPPORT (ECLS)

1) stanja nespojiva sa životom ukoliko se bolesnik oporavi / conditions incompatible with normal life if the patient recovers
2) postojeća zdravstvena stanja koja utječu na kvalitetu života (status središnjeg živčanog sustava, uznapredovala maligna bolest, rizik od sistemskog krvarenja uz antikoagulaciju) / preexisting conditions which affect the quality of life (central nervous system status, end stage malignancy, risk of systemic bleeding with anticoagulation)
3) dob i konstitucija bolesnika / age and size of patient
4) uzaludnost; pacijenti koji su izrazito bolesni, koji su bili predugo na konvencionalnoj terapiji ili imaju fatalnu dijagnozu / futility: patients who are too sick, have been on conventional therapy too long, or have a fatal diagnosis

arterija tijekom zahvata. Kontraindikacije za primjenu ECMO-a većinom su relativne i svode se na procjenu rizika i troška postupka naspram potencijalnih koristi za bolesnika (tablica 1).⁵

S proširenjem primjene uređaja ECMO, anesteziolog kao član multidisciplinarnog tima uključenog u perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika na uređaju za izvantjelesnu potporu životu mora razumjeti indikacije, funkcije uređaja i komplikacije povezane s ECMO sustavom.^{6,7}

U ovom prikazu opisan je anesteziološki pristup maloljetnom bolesniku priključenom na periferni vensko-arterijski uređaj ECMO (skr. V-A ECMO), u kojega je bila indicirana selektivna disekcija vrata.

Prikaz bolesnika

Adolescent u dobi od 16 godina hitno je hospitaliziran zbog perikardijalnog izljeva. Klinička slika perikardijalnog izljeva razvila se nakon deset dana febriliteta praćenog suhim kašljem, inapetencijom, proljevom i općim algičkim sindromom. S obzirom na prijetu tamponadu srca, neposredno po prijemu učinjena je perikardiocenteza s postavljanjem perikardijalnog drena. Unutar 24 sata od perikardiocenteze došlo je do naglog razvoja kardiogenog šoka refraktornog na konzervativne mjere liječenja. U sklopu mjera oživljavanja postavljen je periferni vensko-arterijski sustav izvantjelesne membranske oksigenacije.

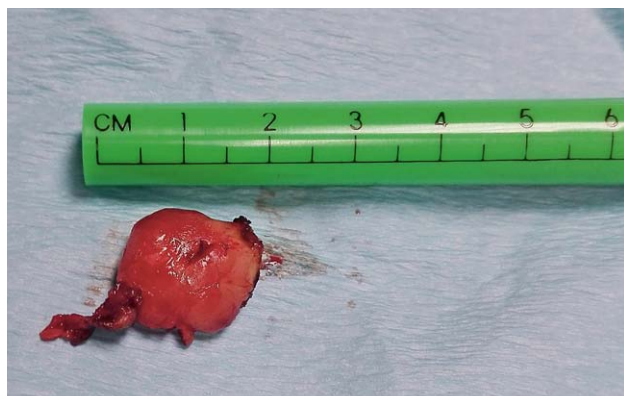
Mladić u prošlosti nije teže bolovao. Četiri mjeseca prije hospitalizacije prebolio je vodene kozice. Alergije nije manifestirao.

Tijekom ekstenzivne dijagnostičke obrade u jedinici za intenzivno liječenje djece uočen je uvećani supraklavikularni limfni čvor. Indicirana je žurna selektivna disekcija vrata radi dijagnostike i odluke o daljnjoj terapiji.

Tijekom prijeoperacijskoga anesteziološkog pregleda u Jedinici za intenzivno liječenje djece mladić, tjelesne mase 90 kg, bio je analgosediran kontinuiranom infuzijom midazolama i fentanila, miorelaksiran rokuronijem te intubiran i mehanički ventiliran. Kanile vensko-arterijskog ECMO uređaja bile su postavljene u lijevu femoralnu arteriju i lijevu femoralnu venu. Stabilne vrijednosti krvnog tlaka i pulsa održavane su uz kontinuiranu inotropnu i vazoaktivnu potporu noradrenalinom u dozi od 0,046 mcg/kg/min i milrinonom u dozi od 0,92 mcg/kg/min. Kontinuirana infuzija heparina u dozi od 12 jed./kg/h prilagođavana je prema nalazu aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT) i koagulograma. Iz laboratorijskih nalaza učinjenih dan prije planiranoga kirurškog zahvata izdvajala se narušena funkcija jetre i bubrega, trombocitopenija ($69 \times 10^9/L$), aktivirano parcijalno trombotičko vrijeme (skr. APTV) 33,9 s i koncentracija fibrinogena 1,2 g/L. Prijeoperacijska ehokardiografija pokazala je oslabljenu sistoličku funkciju miokarda lijeve klijetke, osobito interventrikularnog septuma, uz ejijsku frakciju lijeve klijetke (skr. EF LK) do 30% te smanjenu gibljivost desne klijetke srca. Mladiću je dodijeljena kategorija IV fizikalnog statusa bolesnika prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa.

Ukupno petoga dana od postavljanja bolesnika na izvantjelesnu potporu životu pristupilo se operacijskom zahvatu. Osigurana je prisutnost perfuzionista u operacijskoj sali i dodatnoga pomoćnog medicinskog osoblja radi što sigurnijeg premještanja bolesnika. Mladić je do kirurške sale Klinike za kirurgiju glave i vrata dovezen u pratnji medicinskog tima Jedinice za intenzivno liječenje djece. Vazoaktivna potpora nije prekidana tijekom perioperacijskog razdoblja. Sat vremena prije kirurškog zahvata zaustavljena je kontinuirana infuzija heparina. Uzevši u obzir predmnijevani rizik od krvarenja, osigurani su krvni pripravci.

Tijekom operacijskog zahvata korišten je standardni anesteziološki monitoring vitalnih funkcija bolesnika (elektrokardiogram – EKG, pulsna oksimetrija – SpO₂, koncentracija ugljikovog dioksida na kraju izdisaja – EtCO₂) uz kontinuirano invazivno mjerenje arterijskog tlaka. Bolesnik je bio intubiran oralnim tubusom veličine 6,5 s *cuffom*, te je kontrolirano mehanički ventiliran tlačnom potporom (koncentracija kisika u udahnutom volumenu, engl. *fraction of inspired oxygen*, FiO₂ 40%, uz pozitivni tlak na kraju ekspiriranja, engl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP 10 cm H₂O). Anestezija je održavana kontinuiranim infuzijama midazolama, fentanila i rokuronija koje su bile titrirane prema kliničkom odgovoru. U cjelokupnom perioperacijskom periodu bila je prisutna pulsatilnost krivulje arterijskog tlaka. Intraoperativno je održavana stabilna vrijednost protoka uređaja ECMO. Poseb-



SLIKA 1. EKSTIRPIRANI SUPRAKLAVIKULARNI LIMFNI ČVOR
FIGURE 1. REMOVED SUPRACLAVICULAR LYMPH NODE

na pažnja usmjerena je na prevenciju skokovitih promjena vrijednosti hemodinamike uz ciljni srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*, MAP) u rasponu od 60 do 90 mmHg. Učinjeni kontrolni nalaz acidobaznog statusa iz arterijske krvi desne ruke pokazao je uredne vrijednosti parcijalnog tlaka kisika i ugljikovog dioksida. Zahvat je protekao bez komplikacija i neželjenih događaja.

U poslijeoperacijskom periodu postupno se pratio oporavak srčane funkcije. Bolesnik je nakon ukupno 9 dana odvojen od V-A ECMO potpore. Patohistološkom analizom limfnog čvora (prikazanog na slici 1), dijagnosticiran je Hodgkinov limfom i započeto je kemoterapijsko liječenje uz dobar odgovor na terapiju.

Rasprava

Uređaj ECMO u raznim konfiguracijama koristi se kao sredstvo za potporu plućnoj ili srčanoj funkciji. Prema registru Organizacije za izvantjelesnu reanimaciju (engl. *extracorporeal life support organisation*, ELSO) u razdoblju od 1989. do 2020. godine, primijenjen je u ukupno 133.371 bolesnika svih dobnih skupina. Ukupno preživljenje bolesnika na ECMO-u do otpusta iz bolnice kreće se oko 55%.⁸

Europsko društvo za reanimaciju u svoje je smjernice uključilo preporuku korištenja uređaja ECMO u odraslih bolesnika u kojih su inicijalne mjere zbrinjavanja života neuspješne ili kao pomoć u provođenju visokorizičnih intervencija poput koronarne angiografije i trombektomije u liječenju masivne plućne embolije.⁹ Tijekom posljednjeg desetljeća prati se porast primjene uređaja ECMO u pedijatrijskoj populaciji. U sklopu postupaka oživljavanja u bolničkim uvjetima (engl. *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*, ECPR), ECMO je primijenjen u više od 3.000 djece sa stopom preživljenja do otpusta iz bolnice od 43%.¹⁰ Zahvaljujući napretku tehnologije, recentna izvješća predviđaju proširenje primjene uređaja ECMO izvan jedinica za intenzivno liječenje.^{11,12}



SLIKA 2. GLAVNA KONZOLA ZA KONTROLU ECMO UREĐAJA
FIGURE 2. MAIN CONSOLE FOR ECMO CONTROL

Prikazani bolesnik priključen je na periferni veno-arterijski uređaj ECMO tijekom postupka oživljavanja u bolničkim uvjetima (engl. skr. ECPR). Veno-arterijski uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju modificirana je inačica srčano-plućne prenosnice. Osim što preuzima ili podržava cirkulacijsku funkciju srca, može istodobno preuzeti funkciju izmjene plinova u krvi.¹³ ECMO fiziološki stabilizira bolesnika, smanjuje rizik daljnjih jatrogenih ozljeda i pruža dodatno vrijeme za dijagnozu, liječenje i oporavak od primarne ozljede.¹⁴ Kao potpora srčanoj funkciji V-A ECMO koristi se u sljedećim indikacijama: kardiogeni šok različitih uzroka (akutni koronarni sindrom, teške srčane aritmije refraktorne na druge mjere liječenja, sepsa uz depresiju miokarda, predoziranje ili toksičnost lijeka udružena s dubokom depresijom miokarda, miokarditis i dr.); nemogućnost odvajanja sa srčano-plućne prenosnice nakon kardiokirurškog zahvata; primarno odbacivanje presatka nakon transplantacije srca; terapija premoštenja u kroničnoj kardiomiopatiji, te kao periproceduralna potpora u visokorizičnih perkutanih koronarnih intervencija.^{6,9}

Osnovni dijelovi veno-arterijskog ECMO sustava jesu: membranski oksigenator (obogaćuje krv kisikom i uklanja ugljikov dioksid iz krvi), crpka za krv, „pristupna“ (venska) i „povratna“ (arterijska) kanila te konzola za kontrolu (slika 2). Sustavni arterijski protok rezultat je protoka u cirkulacijskom krugu i vlastita izbačaja lijeve klijetke.^{13,15} Ako je prisutna, pulsatilnost krivulje arterijskog tlaka odraz je ostatne aktivnosti srca.¹⁶ U perifernoj konfiguraciji V-A ECMO uređaja, krv vraćena iz ECMO kruga susreće se s nativnim srčanim minutnim volumenom na razini torakalne aorte. Ukoliko je područje sliva ovih dvaju protoka distalno od lijeve arterije subklavije, a bolesnikova plućna funkcija je loša, postoji značajan rizik hipoksemije mozga, srca i gornjih ekstremiteta i nastanka tzv. sindroma sjever-jug (engl. *north-south syndrome*, *Harlequin syndrome*). Mjerenje periferne zasićenosti kisikom na desnoj ruci i kanulacija desne radialne/

TABLICA 2. – PRAĆENJE ANTIKOAGULACIJE I SPECIFIČNOSTI U BOLESNIKA NA ECMO-U / ANTICOAGULATION MONITORING AND ITS SPECIFICITIES IN PATIENTS ON ECMO

Test / Test	Mjera / Measures	Čimbenici koji utječu na rezultat / Variables that affect results	Preporučene referentne vrijednosti / Recommended therapeutic goals	Druge osobitosti / Other attributions
Aktivirano vrijeme zgrušavanja, engl. skr. ACT / Activated clotting time, ACT	In vitro test iz cijele krvi, sustav zgrušavanja u cijelosti / in vitro whole blood test, entire clotting system	Trombocitopenija (↑ACT), povišeni d-dimeri (↑ACT), hemodilucija (↑ACT), hipotermija (↑ACT) / Thrombocytopenia (↑ACT), elevated d-dimers (↑ACT), hemodilution (↑ACT), hypothermia (↑ACT)	180–200 s	Slabo korelira s koncentracijom heparina / poor correlation with heparin concentration
Aktivirano parcijalno trombolastinsko vrijeme, APTV / Activated partial thromboplastin time, aPTT	Unutarnji i zajednički put zgrušavanja / clotting via the intrinsic and common pathways	Povišena koncentracija faktora VIII (↓APTV), povišena koncentracija slobodnog hemoglobina u plazmi (↓APTV), hiperbilirubinemija (↑APTV), dojenačka dob (↑APTV) / high levels of factor VIII (↓aPTT), elevated plasma free hemoglobin (↓aPTT), hyperbilirubinemia (↑aPTT), infancy (↑aPTT)	60 – 80 s, 40 – 60 s (povišeni rizik od krvarenja) / 60–80 s, 40–60 s (increased bleeding risk)	Referentne vrijednosti razlikuju se među laboratorijima / reference values vary between laboratories
Anti-Xa / anti-Xa	Izravna mjera stupnja inhibicije faktora Xa heparinom / direct measure of the heparin level of inhibition of factor Xa	Povišena koncentracija slobodnog hemoglobina u plazmi (↓anti-Xa), hiperbilirubinemija (↓anti-Xa), hipertrigliceridemija (↓anti-Xa) / elevated plasma free hemoglobin (↓anti-Xa), hyperbilirubinemia (↓anti-Xa), hypertriglyceridemia (↓anti-Xa)	0,3 – 0,7 IU/mL	Ne prikazuje cjelokupnu sliku koagulacije / does not represent the overall hemostatic state
Viskoelastični testovi (TEG, ROTEM) / viscoelastic tests	Aktivnost faktora zgrušavanja krvi, trombocita i fibrinogena / activity of coagulation factors, platelets, and fibrinogen	Dulja pohrana uzorka – prikaz hiperkoagulabilnog stanja / longer storage times – appearance of hypercoagulable state		Pružila mogućnost razlikovanja ranog DIK-a i primarne hiperfibrinolize / can differentiate between early DIC and primary hyperfibrinolysis

brahijalne arterije uz serijsko praćenje acidobaznog statusa minimalni je standard intraoperacijskog monitoringa s ciljem smanjenja rizika od cerebralne hipoksemije.^{16,17}

Anesteziolog mora biti svjestan i drugih bitnih komplikacija primjene perifernog V-A ECMO uređaja: distenzije lijeve klijetke uz razvoj plućnog edema (posljedica povećanog tlačnog opterećenja LK uslijed visokog protoka na ECMO-u), ishemije donjih ekstremiteta zbog kanulacije femoralne arterije, krvarenja i tromboembolijskih incidenata.¹⁸

Poznato je da interakcija krvi s biomaterijalom unutar ECMO kruga potiče upalni i protrombotski odgovor organizma. Fiziološka hemostaza usmjerena je k hiperkoagulabilnom stanju. Klinički najveći izazov jest pravilno titrirati lijekove za antikoagulaciju kako bi se komplikacije svele na što manju razinu. Prema izvješćima, krvarenje se javlja u 10–30% bolesnika na ECMO-u, s nešto višom incidencijom u djece, od 12% do 52% slučajeva.^{14,19} Glavni su uzroci krvarenja sistemska heparinizacija sustava, disfunkcija trombocita i razrjeđenje faktora zgrušavanja krvi. S trajanjem ECMO potpore i kanulacijom prsišta rizik od pojave krvarenja raste, osobito u djece.^{5,14,19} S druge strane, neke analize pokazuju da se tromboembolijski incidenti često ne zabilježe te je njihova incidencija vjerojatno značajno viša od klinički uočene.²⁰ Prospektivna opservacijska studija provedena u osam dječjih bolnica u Americi navodi pojavnost tromboembolijskih incidenata u čak 37,5% djece na ECMO-u (u 31,1% slučajeva tromb se nalazio unutar ECMO kruga).²¹

Zbog nedostatka jasnih smjernica, u prošlosti je postojala izrazita varijabilnost korištenja antikoagulacijskih sredstava tijekom izvantjelesne oksigenacije u različitim centrima. Nefrakcionirani heparin danas je najčešće korišteno sistemsko antikoagulacijsko sredstvo u bolesnika na uređaju za izvantjelesnu potporu cirkulaciji.^{5,22} Cilj antikoagulacije heparinom jest reducirati pojavu tromba u bolesnika i unutar ECMO kruga. Vezujući se na antitrombin (skr. AT) kao kofaktor, heparin neizravno djeluje na mnogobrojnim mjestima u procesu zgrušavanja krvi. Povećava stvaranje kompleksa trombin-AT za 1000 do 10.000 puta, što u konačnici sprječava pretvorbu fibrinogena u fibrin. Konformacijska promjena antitrombina u interakciji s heparinom dodatno smanjuje djelovanje aktiviranih faktora zgrušavanja IX, X, XI i XII.²³ Prednost nefrakcioniranog heparina u odnosu na druga antikoagulacijska sredstva jest u relativno jednostavnom i brzom poništavanju njegova učinka protaminom. Međutim, točno doziranje heparina i dalje ostaje prijeporno pitanje. Trenutne smjernice za ECMO preporučuju doziranje heparina u kontinuiranoj infuziji od 7,5 – 20 jed/kg/h kako bi se ACT održavao u rasponu od 180 – 220 sekundi.⁵ U nedostatku preciznijih smjernica,

brojni su centri razvili vlastite protokole za doziranje i mjerenje učinka heparina.^{20,22} Više provedenih studija potvrdilo je da korištenje samo jednog laboratorijskog testa za praćenje antikoagulacije i titriranje terapije nije dostatno.^{20,22,24,25} Također, postoje kvantitativne razlike različitih komponenti hemostatskog sustava u djece i u odraslih, poznate kao koncept razvojne hemostaze.²⁶ U djece je fiziološki snižena koncentracija antikoagulacijskih proteina, uključujući antitrombin. U usporedbi s odraslima, reducirana je aktivnost faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K te inhibitora koagulacije proteina C i S.²⁰ Unatoč navedenim razlikama, smatra se da je hemostaza u novorođenčeta u ravnoteži. Međutim, titriranje antikoagulacije po shemi za odrasle u djece nije potpuno adekvatno, posebno zbog dokazanih razlika u referentnim vrijednostima testova za praćenje koagulacije.^{20,26,27} S obzirom na to da je razlika u koagulacijskim parametrima najizraženija u dojenčadi u usporedbi sa starijom djecom i odraslima, zaključili smo da u prikazanog bolesnika dob nema značajnog utjecaja na pristup antikoagulaciji.^{20,28}

Optimalna antikoagulacija treba se temeljiti na procjeni cjelokupnog stanja hemostaze u bolesnika korištenjem više laboratorijskih testova.^{5,20,24} Tablica 2 sažeto prikazuje panel testova zgrušavanja krvi koji su se pokazali korisnima u svrhu titracije doze heparina u bolesnika na ECMO-u. Laboratorijske nalaze treba tumačiti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika i njegovog individualnog rizika od krvarenja ili trombotskih komplikacija. Ukoliko vrijeme dozvoljava, svaku podležu koagulopatiju potrebno je liječiti prije spajanja bolesnika na potporu uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.²⁴ Kirurški pristup bolesniku na ECMO uređaju ne razlikuje se od pristupa bolesniku s koagulopatijom. Savjetuje se ekstenzivna upotreba elektrokauterizacije.⁵ Upozoravajući znakovi hipovolemije tijekom kirurškog zahvata jesu treskanje cijevi uređaja i alarm niskog protoka.¹⁸

Osim utjecaja na bolesnikovu hemostazu, ECMO značajno mijenja i farmakokinetiku lijekova. Promjena se prvenstveno odnosi na povećani volumen distribucije lijeka te sekvencijalnu ili apsorpciju lijeka unutar ECMO kruga.^{29,30} Najčešće korišteni lijekovi u bolesnika na ECMO-u su opioidi fentanil, hidromorfon i morfij, te sedativi propofol, deksmedetomidin i benzodiazepini.³¹ Većina ovih lijekova je lipofilna te je izražena njihova sekvencijacija u krugu. Studija *Ex vivo* pokazala je da se značajna količina fentanila i midazolama gubi unutar kruga, što klinički rezultira povećanom potrebom za analgeticima i sedativima kroz vrijeme.³⁰ Funkcija organa te farmakokinetika i farmakodinamika primijenjenih lijekova trebaju biti procijenjene individualno za svakog bolesnika. Odluka o izboru terapije temelji se na željenom kliničkom učinku uz pro-

mišljanje o potencijalnim nuspojavama lijeka. Intravenski anestetici preferiraju se u bolesnika na V-A ECMO-u, jer se hlapljivi anestetici ne mogu pouzdano isporučiti u bolesnika sa smanjenim plućnim protokom krvi.^{31,32}

Iako se još uvijek istražuju optimalne strategije ventilacije u bolesnika na ECMO-u, pristup tzv. poštodne mehaničke ventilacije poput one u bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom (skr. ARDS), pokazao se uspješnim.³² Mehanička ventilacija uz pozitivni tlak na kraju ekspirija >10 cm H₂O utjecat će na smanjenje tlačnog opterećenja LK i posredno smanjiti rizik nastanka plućnog edema. Parametri ventilacije u prikazanog bolesnika postavljeni su s ciljem održavanja zasićenosti arterijske krvi kisikom u rasponu od 92 – 97% i EtCO₂ unutar normalnih vrijednosti. Novije spoznaje pokazuju kako je hipokapnija povezana s većim mortalitetom bolesnika nakon kardiopulmonalne reanimacije.³³ Mehaničku ventilaciju potrebno je uskladiti s ukupnim protokom plinova na ECMO uređaju (engl. *sweep gas flow*) kako bi se izbjegla izrazita hipokapnija i hiperoksija.³⁴

Stabilna vrijednost srednjega arterijskog tlaka, zasićenost miješane venske krvi kisikom (SvO₂) iznad 65% i vrijednost laktata manja od 2,2 mmol/L pokazatelji su zadovoljavajuće tkivne perfuzije kao rezultat optimalno postavljenog protoka krvi u cirkulacijskom krugu uređaja za izvantjelesnu oksigenaciju.¹⁸

Zahvaljujući napretku tehnologije ECMO danas postaje dostupniji, jednostavniji i sigurniji za korištenje. Iako je rizik od krvarenja i dalje ograničavajući čimbenik za široku primjenu uređaja ECMO, indikacije za njegovu primjenu više nisu ograničene na puku potporu cirkulaciji. Pokazalo se da ECMO poboljšava preživljenje kod teškoga septičkog šoka u djece.³⁵ U peripartalnom razdoblju korišten je u slučajevima plućne embolije, embolije amnionskom tekućinom i teške plućne hipertenzije, s dobrim ishodima za majku i dijete.³⁶ Pojedini centri već su započeli s rutinskom primjenom ECMO-a u slučajevima teške traume prsnog koša.³⁷

Zaključak

Više nije rijetkost da bolesnik priključen na uređaj za izvantjelesnu potporu cirkulaciji bude podvrgnut određenim dijagnostičko-terapijskim postupcima prilikom kojih je potrebna prisutnost anesteziologa. S razvojem netrombogenih površina za uređaj ECMO, u budućnosti se očekuje smanjenje potrebe za antikoagulacijom i reduciranje komplikacija u smislu krvarenja. Samim time, ECMO vjerojatno više neće biti prepreka za pristupanje nekardijalnim kirurškim zahvatima. Iako je intraoperacijsko zbrinjavanje bolesnika na uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju relativno kratka epizoda u odnosu na sveukupno traja-

nje liječenja, anesteziolog mora voditi računa o fiziologiji i komplikacijama uređaja ECMO i s posebnom pažnjom pristupiti anesteziji bolesnika tijekom kirurškog zahvata.

Cilj ovog rada bio je dati sažeti prikaz trenutnih spoznaja i preporuka za zbrinjavanje bolesnika na ECMO-u anesteziolozima koji se u svojoj praksi ne susreću rutinski s uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju. Interdisciplinarni pristup i suradnja, kao i poznavanje značajki uređaja, najbolji su put do uspješnog ishoda liječenja.

Zahvala

Zahvaljujemo liječnicima Klinike za pedijatriju na savjetima i suradnji.

Hvala svima koji su pomogli u zbrinjavanju bolesnika: liječnicima i drugom medicinskom osoblju kirurške sale Klinike za kirurgiju glave i vrata, anesteziološkim tehničarima te perfuzionistima koji su pružili vrijednu tehničku podršku.

LITERATURA

- Kennedy JH. The role of assisted circulation in cardiac resuscitation. *JAMA* 1966;197:615–18.
- Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT i sur. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008;372(9638):554–61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60958-7.
- Alibrahim OS, Heard CMB. Extracorporeal Life Support: Four Decades and Counting. *Curr Anesthesiol Rep*. 2017;7(2):168–82. doi:10.1007/s40140-017-0210-0.
- Shekar K, Mullany DV, Thomson B, Ziegenfuss M, Platts DG, Fraser JF. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care*. 2014;18(3):219. doi:10.1186/cc13865
- Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Version 1.4 August 2017. Ann Arbor, MI, USA. Dostupno na: <https://www.elseo.org/resources/guidelines.aspx>. Pristupljeno 5. ožujka 2021.
- Makdasi G, Wang IW. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015;7(7): E166–E176. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17
- Meng ML, Bacchetta M, Spellman J. Anesthetic Management of the Patient with Extracorporeal Membrane Oxygenator Support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:227–36. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.005
- Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report. International Summary – July, 2020. Dostupno na: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Pristupljeno 14. veljače 2021.
- Soar J, Nolan JB, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P i sur. Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation. 2015 Oct;95:100–47. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016.
- Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P i sur. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(4):456–63. doi:10.1097/MAT.0000000000000603.
- Monaco F, Belletti A, Bove T, Bandoni G, Zangrillo A. Extracorporeal Membrane Oxygenation: Beyond Cardiac Surgery and Intensive Care Unit: Unconventional Uses and Future Perspectives. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(4):1955–70. doi:10.1053/j.jvca.2018.03.031.
- Fierro MA, Dunne B, Ranney DN, Daneshmand MA, Haney JC, Klapper JA i sur. Perioperative Anesthetic and Transfusion Management of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Case Series of 21 Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Jul;33(7):1855–1862. doi:10.1053/j.jvca.2019.01.055.
- Bačić G, Tomulić V, Medved I, Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Gobić D. Izvantjelesna membranska oksigenacija u odraslih bolesnika. *Cardiol Croat*. 2017;12(5–6):216–25. doi.org/10.15836/ccar2017.216.
- Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:534–40.
- Telukuntla KS, Estep JD. Acute Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2020;16(1):27–35. doi:10.14797/mdcj-16-1-27.
- Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail*. 2018;11(9):e004905. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004905.
- Krishnan S, Schmidt GA. Hemodynamic monitoring in the extracorporeal membrane oxygenation patient. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:285–91. doi:10.1097/MCC.0000000000000602.
- Choi MS, Sung K, Cho YH. Clinical Pearls of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. *Korean Circ J*. 2019;49(8):657–77. <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0188>.
- Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR i sur. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):276–88. doi: 10.1097/PCC.0000000000000345.
- Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care*. 2020; 24:19. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9>.
- Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A i sur. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(6):762–71. doi:10.1164/rccm.201609-1945OC.
- Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):e77–e84. doi:10.1097/PCC.0b013e31827127e4.
- Levy JH. Novel intravenous antithrombins. *Am Heart J*. 2001;141:1043–7.

24. Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea M *i sur.* Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 2. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(11):1034–9. doi: 10.1097/PCC.0000000000002104.
25. Colman E, Yin EB, Laine G, Chatterjee S, Saatee S, Herlihy JP *i sur.* Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. *J Thorac Dis* 2019;11(8):3325–35. doi:10.21037/jtd.2019.08.44.
26. Andrew M, Mitchell L, Vegh P. Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost* 1994;72:836–42.
27. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, Gan A, Monagle P. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2280–3.
28. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost* 2012;10:2254–63.
29. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27(6):741.e9–18. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.02.013.
30. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV *i sur.* Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2012;16:R194.
31. Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit Care* 2017;21(1):66. doi:10.1186/s13054-017-1644-y.
32. Meng ML, Bacchetta MD, Spellman J. Anesthetic management of the patient with extracorporeal membrane oxygenator support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:227–36. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.005.
33. Manole MD, Fink EL. Arterial carbon dioxide tension after cardiac arrest: too little, too much, or just right?. *Resuscitation.* 2013;84(7):863–4. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.04.022.
34. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L *i sur.* Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021;67(3):221–8. doi: 10.1097/MAT.0000000000001344.
35. Maclaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:447–51.
36. Agerstrand C, Abrams D, Biscotti M, Moroz L, Rosenzweig EB, D'Alton M *i sur.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiopulmonary Failure During Pregnancy and Postpartum. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(3):774–9.
37. Ried M, Bein T, Philipp A, Müller T, Graf B, Schmid C *i sur.* Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care.* 2013;17(3):R110. doi: 10.1186/cc12782.