Prikaz slučaja

UPOTREBA CYTOSORBA U
POSTOPERATIVNOM LEČENJU
BOLESNIKA SA INFEKTIVNIM
ENDOKARDITISOM

Dejan Marković^{1,2}, Mladen Kočica³,
Dragan Cvetković^{2,3}, Vladimir Tutuš¹, Milica Kočica¹,
Svetozar Putnik^{2,3}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³Klinika za kardiohirurgiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, Srbija

Sažetak

Prikazan je slučaj tridesetdevetogodišnjeg bolesnika koji je primljen u bolnicu zbog hirurškog lečenja endokarditisa proteze aortnog zaliska. Nakon operacije je došlo do razvoja jakog inflamatornog odgovora sa akutnim oštećenjem bubrega i jetre. Zbog toga je, pored uobičajene terapije, drugog postoperativnog dana započet proces kontinuirane hemodijalize (mod kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija) uz hemadsorpciju pomoću Cytosorba. Terapija Cytosorbom se bazira na ekstrakorporalnom prečišćavanju krvi, čime se smanjuje nivo inflamatornih medijatora. Nakon 5 dana hemodijalize i terapije Cytosorbom, bolesnik je hemodinamski stabilan, ekstubiran, sa normalnom funkcijom bubrega i jetre. Nakon 24 h bolesnik je postao hemodinamski nestabilan, uz povećanje broja leukocita. Učinjena je revizija hemostaze i ponovo je pokrenut proces hemodijalize uz Cytosorb, što je veoma brzo dovelo do ponovne stabilizacije hemodinamskog stanja. **Zaključak:** Upotreba Cytosorba može da bude od velike koristi kod bolesnika koji razvijaju akutnu bubrežnu insuficijenciju i sepsu nakon operacije endokarditisa srčanih zalistaka.

Cljučne reči: Cytosorb; hemoadsorpcija; endocarditis; inflamacija; citokini

Uvod

Infektivni endokarditis je ozbiljno oboljenje koje nastaje kao posledica kolonizacije unutrašnjih struktura srca mikroorganizmima (najčešće bakterijama). Urođene anomalije srčanih zalistaka ili prisustvo proteze na mestu zaliska predstavljaju

Autor za korespondenciju: dr Dejan Marković, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centra Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Telefon: 00381 668300903, E-mail: drdejanmarkovic@gmail.com

Case report

CYTOSORB USE IN
POSTOPERATIVE TREATMENT OF A
PATIENT WITH INFECTIVE
ENDOCARDITIS

Dejan Marković^{1,2}, Mladen Kočica³, Dragan Cvetković^{2,3}, Vladimir Tutuš¹, Milica Kočica¹, Svetozar Putnik^{2,3}

¹Center for anesthesia and resuscitation, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³Clinic for cardiac surgery, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

We report of a 39 years old male patient who was admitted to hospital for a surgical treatment of endocarditis of the prosthetic aortic valve. Just after surgery, he had developed a severe inflammatory response with acute kidney and liver injury. Because of that, beside the usual therapy, on the second postoperative day, continuous renal replacement therapy (CRRT) started in CVVHDF mode with hemadsorption using Cytosorb. The Cytosorb therapy is based on an extracorporeal blood purification that reduces excessive levels of inflammatory mediators. After 5 days of CRRT and Cytosorb therapy patient was stable, extubated, with normal kidney and liver function. On the next day, patient was unstable again with significant leukocytosis. Performed reoperation was done due to cardiac tamponade and after that CRRT and Cytosorb therapy were re-established. A few hours later patient was hemodynamically stable. **Summary:** The Cytosorb treatment can be very useful in postoperative treatment of acute kidney injury and sepsis in patients after the surgical treatment of bacterial endocarditis.

Key words: Cytosorb; hemadsorption; endocarditis; inflammation; cytokines

faktore rizika za razvoj infektivnog endokarditisa. U terapiji endokarditisa je neophodno uključivanje antimikrobne terapije kako bi se sprečilo širenje infekcije, a često je potrebna i hirurška zamena obolelog zaliska. Kardiohirurška operacija kod ovih bolesnika, očekivano, nosi veći rizik od postoperativnih komplikacija u odnosu na druge kardiohirurške procedure. Inflamacija kao posle-

Corresponding author: dr Dejan Marković, Center for anesthesia and resuscitation, Clinical center of Serbia, Pasterova 2, street, 11000 Belgrade, Telephone: 00381668300903, E-mail: drdejanmarkovic@gmail.com

dica osnovne bolesti, uz inflamaciju kao posledicu hirurške traume i upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa, predstavlja faktor rizika za nastanak oštećenja mnogih organa. Kao posledica prekomernog oslobađanja i aktivnosti proinflammatoryh citokina, mogu da nastanu oštećenja bubrega, pluća, gastrointestinalnog trakta, kao i neurološka oštećenja. Dužina trajanja kardiopulmonalnog bajpasa takođe direktno utiče na povećanje postoperativnog morbiditeta^{1,2}.

Prikaz slučaja

Tridesetdevetogodišnji muškarac je primljen na Kliniku za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije. Mesec dana unazad je osećao malaksalost i imao je povišenu temperaturu do 38,5 °C. Kod bolesnika je pre godinu dana učinjena operacija zamene aortnog zaliska zbog insuficijencije nativne, bivelarne aortne valvule. Sada, zbog ultrazvučno viđene mekotkivne strukture na veštačkom aortnom zalisku i dehiscencije proteze aortnog zaliska, uz očuvanu ejekcionu frakciju od 60%, hospitalizovan je na odeljenju kardiologije. Sa odeljenja kardiologije je preveden sa antimikrobnom terapijom: rifampicin, linezolid, ciprofloksacin i flukonazol. Na laboratorijskim analizama pri prijemu, dobijeni su sledeći rezultati – leukociti: $7,9 \times 10^9$ (Neu 74%, Ly 18%); eritrociti: $3,66 \times 10^{12}$; hemoglobin: 115 g/l; trombociti 448×10^9 ; AST 26 U/l, ALT 45 U/l; K: 3,4 mmol/l; Na: 138 mmol/l; kreatinin u serumu: 127 $\mu\text{mol/l}$; urea: 8,9 mmol/l; GFR: 55 ml/min/1,73 m²; INR: 1,03. Hemokulture uzete preoperativno ostale su sterilne.

Nakon uobičajene preoperativne pripreme bolesnika, plasirane su dve periferne venske kanile, arterijska kanila u levu radijalnu arteriju, i bolesnik je uveden u opštu anesteziju. Nakon toga je plasiran centralni venski kateter u desnu unutrašnju jugularnu venu. Arterijska kanila za vantelesni krvotok je plasirana kroz desnu femoralnu arteriju, nakon ordiniranja heparina. Posle otvaranja grudnog koša, plasirana je i dvostepena venska kanila u desnu pretkomoru i započet je vantelesni krvotok. Učinjena je drenaža perianularnog abscesa, rekonstrukcija anulusa aortne valvule perikardnim pačom i zamena aortne valvule novom mehaničkom aortnom valvulom. Operacija je trajala 600 minuta, vantelesni krvotok 360 minuta, a vreme klemo-

vanja aorte je bilo 240 minuta. Diureza za vreme operacije je bila 2000 ml, ultrafiltracijom je odstranjeno još 2400 ml. Bolesnik je intraoperativno dobio 4 jedinice resuspendovanih eritrocita, 10 jedinica trombocita i 10 jedinica krioprecipitata. Sve vreme operacije bolesnik je bio hemodinamski stabilan, a od mašine za vantelesni krvotok je odvojen uz potporu adrenalinom (0,07 $\mu\text{g/kg/min}$) i noradrenalinom (0,12 $\mu\text{g/kg/min}$). Naredna 24 sata je proveo na BiLEVEL modu ventilacije, svestan, hemodinamski stabilan, ali uz smanjenu diurezu (1000 ml / 24 h), uz porast vrednosti kreatinina na 220 $\mu\text{mol/l}$. Narednih 12 sati se nastavlja oligurija, pa je plasiran kateter za dijalizu u jugularnu venu sa leve strane i plućni arterijski kateter kroz desnu potključnu venu. Vrednosti hemodinamskih parametara, merene preko plućnog katetera, bile su: plućni okluzivni pritisak 12 mmHg, srčani indeks: 4,6 L/min/m², indeks sistemske vaskularne rezistencije 1078 dyn/s/cm⁵ i saturacija mešane venske krvi kiseonikom 63%, a vrednosti srednjeg arterijskog pritiska se održavaju na preko 65 mmHg. U popodnevrim satima drugog postoperativnog dana je došlo do skoka temperature uz drhtavicu (38,4 °C), broj leukocita je 25×10^9 , prokalcitonin 14,6 ng/l, nivo laktata 10 mmol/l, vrednosti kreatinina 473 $\mu\text{mol/l}$, uz smanjenje glomerularne filtracije (GFR) na 15 ml/min/1,73 m², dok su vrednosti transaminaza bile AST: 9000 U/l; ALT: 4700 U/l. Proces kontinuirane hemodijalize uz pomoć aparata Prismaflex je započet u 19 h drugog postoperativnog dana, a setu za hemodijalizu dodat je hemoadsorber – Cytosorb. Uz evidentno poboljšanje opšteg stanja, nakon 12 h od započinjanja dijalize (adrenalin isključen, zamenjen dobutaminom 3 $\mu\text{g/kg/min}$, noradrenalin 0,02 $\mu\text{g/kg/min}$), bolesnik je odvojen od mehaničke ventilacije, zadovoljavajućih gasnih analiza. Narednih 5 dana, kod bolesnika je sproveden proces kontinuirane hemodijalize (uklanjanje tečnosti 200 ml/h uz monitoring hemodinamike uz pomoć plućnog arterijskog katetera) uz Cytosorb (svaka 24 h se vrši zamena kanistera sa granulama Cytosorba), bolesnik je budan, svestan, spontanog disanja. Vrednosti transaminaza, uree i kreatinina se vraćaju prema referentnim vrednostima, prokalcitonin je 1,3 ng/l; nivo laktata manji od 2 mmol/l; leukociti $9,8 \times 10^9$; pa je šestog postoperativnog dana isključen proces kontinuirane hemodijalize, a diureza je 3100 ml u

poslednja 24 sata. Rezultati do tada uzetih hemokultura i dalje su negativni.

Sedmog postoperativnog dana bolesnik dobija jezu, drhtavicu, skok temperature i postaje hemodinamski nestabilan, te je u terapiju, uz dobutamin 5 µg/kg/min i povećane doze noradrenalina (0,15 µg/kg/min), uključen i adrenalin u dozi od 0,05 µg/kg/min. Učinjen je ultrazvučni pregled srca i postavljena je sumnja na postojanje srčane tamponade. Bolesnik je uveden u operacionu salu, evakuisana je manja količina koaguluma iz grudnog koša i 1500 ml hemoragičnog sadržaja iz desne pleure, kao i 300 ml iz leve pleure. Po završetku operacije, bolesnik je vraćen u Jedinicu intenzivnog lečenja, gde je ponovo započet proces kontinuirane hemodijalize uz dodatak Cytosorba. U laboratorijskim analizama leukociti su: 24×10^9 , prokalcitonin 149 ng/l. Nakon 48 h kontinuirane dijalize i primene Cytosorba, vrednosti prokalcitonina se smanjuju na 58 ng/l, a zatim na 29 ng/l. Bolesnik je dobrog opšteg stanja, hemodinamski stabilan, uz minimalnu potporu noradrenalinom (0,04 µg/kg/min), detubiran, a iz hemokulture izolovana je *Klebsiella-enterobacter*, osetljiva na kolistin i tigeciklin. Iz terapije je isključen ciprofloksacin, a ova dva antibiotika su uvedena u terapiju. Kontinuirani postupak hemodijalize i Cytosorba je obustavljen 48 h nakon revizije hemostaze (devetog postoperativnog dana). Šesnaestog postoperativnog dana, vrednosti prokalcitonina su bile 0,7 ng/l; leukocita $10,3 \times 10^9$, ostvarena je diureza 6800/24 h, GFR > 60 ml/min/1,73 m², bolesnik je dobrog opšteg stanja i preveden je iz Jedinice intenzivnog lečenja u poluintenzivnu negu, odakle je 25. postoperativnog dana preveden na odeljenje kardiologije na dalje lečenje. Nakon administracije antimikrobne terapije, bolesnik je otpušten kući i dolazi na redovne kontrole.

Diskusija

Na području Evrope je od 2011. godine odobren za upotrebu hemoadsorber pod fabričkim nazivom Cytosorb. Osnovni supstrat Cytosorba čine granule polimera zapakovane u plastični kantar kroz koji se propušta krv. U toku kontakta između krvi i granula Cytosorba nastaje adsorpcija hidrofobnih supstanci, veličine od 5 do 50 kDa (citokini, mioglobin, slobodni hemoglobin...). Na taj

način se značajno smanjuje nivo citokina, kao i rizik od oštećenja organa³⁻⁷. Dosadašnji rezultati su ohrabrujući u pogledu korišćenja Cytosorba kod kardiohirurških bolesnika, kao i kod bolesnika sa sepsom⁷⁻¹². Sepsa se definiše kao stanje koje ugrožava život i nastaje zbog neodgovarajuće odbrane organizma od infekcije. Septični šok je oblik šoka sa hemodinamskom, ćelijskom i metaboličkom disfunkcijom, udruženom sa visokim rizikom od smrtnog ishoda¹³. Cytosorb može da se koristi za vreme kardiohirurške operacije, kada se postavlja u sistem kardiopulmonalnog bajpasa i/ili u jedinicama intenzivnog lečenja, kada se postavlja u sistem seta za kontinuiranu hemodijalizu.

U našem slučaju, bolesnik je imao ugrađen mehanički aortni zalistak pre godinu dana, koji je bio zahvaćen infekcijom i dehiscirao je od aortnog anulusa na kome je bio absces. Nepovoljna hirurška anatomija, reoperacija, opsežnost zahvaćenog tkiva infekcijom i potreba za rekonstrukcijom aortnog anulusa uzrokovali su dugo trajanje operacije, klemovanja aorte i kardiopulmonalnog bajpasa. Uz prisutni endokarditis i antibiotsku terapiju, to je dovelo do značajnog bubrežnog oštećenja koje je progrediralo do anurije, a postoperativno prisutna vazodilatacija je zahtevala visoke doze noradrenalina. Uključivanje kontinuiranog postupka hemodijalize i Cytosorba, posle nekoliko sati je dovelo do poboljšanja kliničke slike, smanjenja potrebe za vazoaktivnim lekovima i ekstubacijom bolesnika, drugog postoperativnog dana. Proces oporavka bubrega, odnosno tretman kontinuiranom dijalizom (CRRT) uz Cytosorb, trajao je 5 dana, uz menjanje Cytosorba na svaka 24 h (zbog zasićenja granula). Veoma brzo po ukidanju terapije Cytosorbom, bolesnik je postao febrilan i hemodinamski nestabilan. Ubrzo je stigao rezultat ponovljenih hemokultura, koji je pokazao prisustvo *Klebsielle* u krvi (što je i dovelo do razvoja ovakve kliničke slike). Promenjena je antibiotska terapija, ali ponovnu stabilizaciju stanja bolesnika promptno je uzrokovala ponovna primena Cytosorba. Već posle nekoliko sati od njegovog uključivanja, doze vazoaktivnih lekova su značajno smanjene.

Zaključak

Rano započinjanje CRRT-a, uz dodatak hemoadsorbera – Cytosorba može da bude od značajne

koristi kod kardiohirurških bolesnika koji postoperativno razvijaju sepsu sa akutnom bubrežnom insuficijencijom. Upotreba Cytosorba je omogućila brzu stabilizaciju hemodinamike po uključivanju, a njegova primena je jednostavna i prošla je bez bilo kakvih komplikacija.

Literatura

1. Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003; 9:76–83.
2. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002; 9:401–6.
3. Mitzner SR, Gloger M, Henschel J, Koball S. Improvement of hemodynamic and inflammatory parameters by combined hemadsorption and hemodiafiltration in septic shock: a case report. *Blood Purif* 2013; 35:314–5.
4. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs* 2014; 37:422–6.
5. Born F, Pichlmaier M, Peterss S, Khaladj N, Hagl C. Systemic inflammatory response syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ. *Kardiotechnik* 2014:41–6.
6. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappaB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32:801–5.
7. Traeger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs* 2016; 39:141–146.
8. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA. Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. *Crit Care Med* 2008; 36:1573–77.
9. Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, et al. Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs* 2016; 39:141–6.
10. Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs* 2015; 38:113–6.
11. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs* 2014; 37:422–6.
12. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* 2016; 20:96.
13. Bumbaširević V, Veličković J, Palibrk I, Jovanović B, Avramović J. Novine u dijagnostici i lečenju sepsa i septičnog šoka. *SJAiT* 2017; 39(7–8):171–180.