

Obnavljanje plućnih volumena i kapaciteta u bolesnika liječenih strojnom ventilacijom

Čiča, Boris

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:553597>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Boris Čiča

OBNAVLJANJE PLUĆNIH VOLUMENA I KAPACITETA U BOLESNIKA LIJEČENIH
STROJNOM VENTILACIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Boris Čiča

OBNAVLJANJE PLUĆNIH VOLUMENA I KAPACITETA U BOLESNIKA LIJEČENIH
STROJNOM VENTILACIJOM

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Željko Župan, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.

Rad sadrži 36 stranica, 4 slike, 0 tablica, 27 literaturnih navoda.

Zahvala

Posebno se zahvaljujem prof. dr. sc. Željku Županu, dr. med. što je odlučio biti mi mentor za diplomski rad, i bez čijih savjeta i pomoći bi izrada ovoga rada bila puno teža nego što je.

Beskrajno hvala mojim roditeljima i sestri koji su bili velika podrška tijekom čitavog studija i najviše me podupirali onda kada sam mislio da ne mogu dalje.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija i povijest strojne ventilacije.....	1
1.2. Respiratorna mehanika pri spontanoj i asistiranoj (strojnoj) ventilaciji.....	2
1.3. Protektivna plućna ventilacija	7
2. Svrha rada	14
3. Pregled literature na zadanu temu.....	15
3.1. Rekrutment manevar, mjesto primjene i učinci.....	15
3.2. Responderi i ne-responderi na RM.....	17
3.3. Strategije provedbe RM-a i način titracije PEEP-a	19
3.3.1. Strategija uzdaha	19
3.3.2. Kontinuirana inflacija.....	19
3.3.3. Postupni (stupnjeviti) RM	20
3.3.4. Okretanje bolesnika na trbuh.....	20
3.3.5. Titracija PEEP-a	21
3.4. Korisnost i štetnost RM-a	21
4. Rasprava.....	25
5. Zaključci	29
6. Sažetak	30
7. Summary	31
8. Literatura.....	32
9. Životopis	36

Popis skraćenica i akronima

ARDS-akutni respiratorni distress sindrom

C-popustljivost pluća (engl. Compliance)

ECMO-izvantjelesna membranska oksigenacija

EELV-volumen pluća na kraju ekspirija (engl. End-expiratory lung volume)

FRC-funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. Functional residual capacity)

ITT-idealna tjelesna težina

JIM-jedinica intenzivne medicine

LIP-donja točka infleksije (engl. Lower inflection point)

OLV-otvorena plućna ventilacija (engl. Open lung ventilation)

PEEP-pozitivan tlak na kraju ekspirija (engl. Positive-end expiratory pressure)

Pex-tlak na kraju ekspirija

PPV-protektivna plućna ventilacija

Ps-tlak na kraju inspirija

PV krivulja-krivulja tlak-volumen (engl. Pressure-Volume curve)

RM-rekrutment manevar (engl. Recruitment maneuver)

SV-strojna ventilacija

UIP-gornja točka infleksije (engl. Upper inflection point)

VILI-ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća (engl. Ventilation-induced lung injury)

Vt-respiracijski volumen

1. Uvod

1.1. Definicija i povijest strojne ventilacije

Strojna ventilacija (SV) postupak je koji služi održavanju života u stanjima nedovoljnog disanja bolesnika, a podrazumijeva primjenu ventilatora koji, djelomično ili potpuno, preuzima ulogu disanja. Tim postupkom organizmu se omogućuje dostatna izmjena plinova, odnosno adekvatna tkivna oksigenacija kao i eliminacija ugljičnog dioksida te održavanje acidobazne ravnoteže. SV se koristi u svim stanjima respiratornog zatajivanja, bilo da se radi o primarnom plućnom oboljenju ili pogoršanju sekundarnog patološkog procesa koji može dovesti do njega (pr. kongestivno srčano zatajenje), ali i u poremećajima središnjeg živčanog sustava, kao što su teške ozljede mozga, različiti oblici intrakranijalnih krvarenja ili upalne promjene središnjeg živčanog sustava, gdje postoji velika mogućnost oštećenja centra za disanje. Primjenjuje se i u slučaju kontinuirane analgozsedacije koja je nužna u onih bolesnika kod kojih je potrebno smanjiti razinu metaboličkih potreba i planirano se koristi kod kirurških zahvata koji zahtijevaju opću anesteziju i potpunu mišićnu relaksaciju, zbog čega pacijenti nemaju sposobnost samostalnog disanja te je ona jedina mogućnost ventiliranja pluća i osiguranja izmjene plinova.

Razvoj SV-a intenzivno se odvija tijekom posljednjih stotinjak godina. Početkom 20.stoljeća, razvojem kirurgije te učestalom pojavom epidemije poliomijelitisa s komplikacijom respiratornog zatajivanja nametnula se potreba usavršavanja prvih uređaja za strojnu ventilaciju koji su radom oponašali fiziološki proces disanja. Godine 1929. istraživači Philip Drinker i Louis Shaw izumili su prvi ventilator na električni pogon i negativnu inspiracijsku silu, nazvan „željezna pluća“. Početkom druge polovice 20. stoljeća, djelovanjem danskog anesteziologa Bjorn Ibsena, gotovo u potpunosti prestaje klinička upotreba „željeznih pluća“ zbog njegove primjene manualne ventilacije pod pozitivnim tlakom što je bitno smanjilo mortalitet bolesnika s respiratornim zatajivanjem. Time je započeta era razvoja SV-a pozitivnim

tlakom koja i danas prolazi kroz brojne faze usavršavanja. Upravo je to usavršavanje trenutno usmjereno na smanjenje njenih štetnih učinaka kao i izbjegavanje ijtrogene ozljede pluća te primjene protektivne plućne ventilacije. Utvrđivanje štetnih posljedica SV-a imalo je velik utjecaj na strategiju njene primjene kao i na način na koji se upravlja invazivnom ventilacijskom potporom. Prije tog razumijevanja, primarni cilj ventilacije bio je ispraviti osnovne abnormalnosti plina u krvi i to učiniti što je prije moguće. To je često dovelo do rane intubacije, učestalih ventilacija s visokim tlakovima i volumenima u dišnim putevima. Međutim, spoznajom da je to "više" dovelo do veće količine ozljeda pluća, uvedene su strategije kako bi se smanjili popratni učinci ventilacije koje će u daljnjem tekstu i biti opisane (1,2).

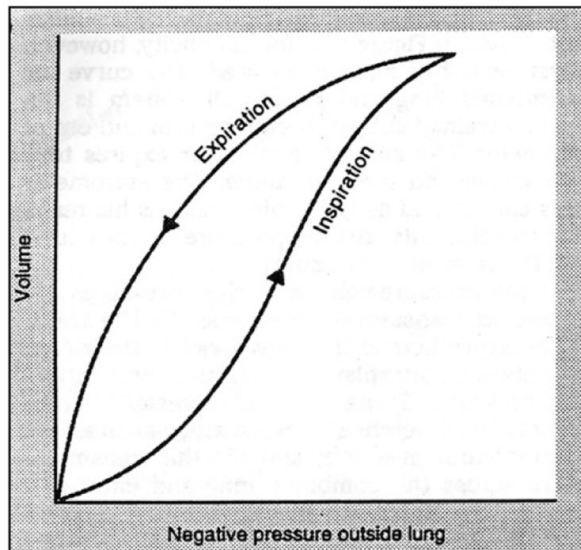
1.2. Respiratorna mehanika pri spontanoj i asistiranoj (strojnoj) ventilaciji

Disanje ili respiracija predstavlja osnovni fiziološki proces koji omogućuje izmjenu plinova između živog organizma i okoline. Plinovi koji se izmjenjuju jesu kisik koji iz alveola, prolazeći alveolo-kapilarnu membranu, prelazi u krv i vodi oksigenaciji hemoglobina, a time i opskrbi tkiva kisikom, te ugljični dioksid koji se eliminira iz krvi u alveole i izdisajem biva otklonjen iz organizma. Za normalno odvijanje procesa respiracije veliku ulogu ima respiratorna mehanika koja se odnosi na ekspresiju funkcije pluća mjerenjem tlaka i protoka u dišnim putevima i plućima. Iz tih mjerenja može se odrediti niz izvedenih parametara, kao što su volumen, popustljivost, otpor i rad pri disanju (3).

Respiratorna mehanika u biti i je sam proces alveolarne ventilacije, koji uključuje pokrete prsnog koša kako bi se stvorio gradijent tlaka koji će omogućiti protok zraka kroz dišni sustav. Taj gradijent tlaka, u fiziološkim uvjetima, nastaje pokretima respiratornih mišića, ali se može i umjetno stvoriti korištenjem ventilacije s negativnim tlakom (željezna pluća) ili ventilacijom pod pozitivnim tlakom (mehanički ventilator). Kao što je navedeno željezna pluća su stvar prošlosti, te se danas gotovo isključivo koristi mehanička ventilacija pod pozitivnim tlakom.

Na proces ventilacije ponajviše utječu temeljna mehanička svojstva pluća, a to su popustljivost i otpor.

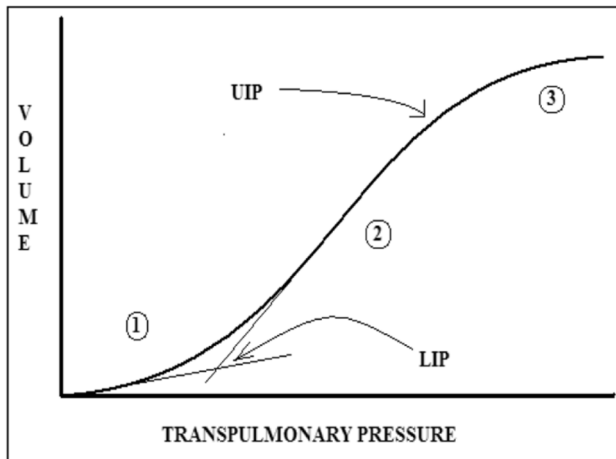
Popustljivost pluća (*eng. compliance, C*) definira se kao sposobnost pluća da se rastegnu i određena je sljedećom formulom: $C = \Delta V / \Delta P$, gdje je C oznaka za popustljivost, ΔV predstavlja promjenu volumena, a ΔP je razlika u tlakovima. Obrnuto proporcionalno popustljivosti je elastičnost pluća ($E \sim 1/C$), što je zapravo mogućnost pluća da se vrate u početno stanje (4). Elastične sile nastoje kolabirati pluća, a ovise najviše o površinskoj napetosti tekućine koja iznutra oblaže alveole i nešto manje o elastičnim silama samog plućnog tkiva. Smanjena popustljivost pluća može biti uzrokovana oštećenjem prsnog koša, pluća ili jednog i drugog. Ovisna je o tim faktorima i na temelju njih dijeli se na: popustljivost prsnog koša, pluća i ukupna respiratorna popustljivost. Određivanje uzroka smanjenje plućne popustljivosti u nekim slučajevima može biti izrazito bitno zbog odabira liječenja, ali se većinom promatra ukupna respiratorna popustljivost. Mjerenje popustljivosti zahtjeva mjerenje tlaka i volumena u trenutku kada nema protoka zraka jer se tako eliminira otpor u dišnim putevima i takav oblik nazivamo statičkom popustljivosti te ona ovisi samo o elastičnom otporu pluća. Statička popustljivost kod spontanog disanja iznosi približno 100 ml/cmH₂O, dok su kod intubiranih bolesnika vrijednosti nešto niže zbog promijenjenih mehaničkih svojstava. Dinamička popustljivost mjeri se tijekom protoka zraka kroz dišne puteve i ovisi o elastičnosti pluća kao i otporu u dišnim putevima. Ukupna plućna popustljivost može se promatrati i preko krivulje tlak-volumen (PV krivulja) koja se dobiva iscrtavanjem odgovarajućih tlakova na različitim volumenima kroz respiratorni ciklus (inspirij i ekspirij) i upravo nagibi te krivulje odgovaraju plućnoj popustljivosti (1,4).



Slika 1. Dijagram plućne popustljivosti ili krivulja tlak-volumen. Prikazane su krivulja inspiratorne popustljivosti i krivulja ekspiratorne popustljivosti, a cijeli dijagram predstavlja dijagram plućne popustljivosti (4).

Plućna popustljivost mjeri se gotovo kod svakog pacijenta u jedinicama intenzivne medicine. Kako predstavlja odnos tlakova i volumena, kod mehanički ventiliranih pacijenata ΔP je razlika tlaka na kraju inspiririja (P_s) i tlaka na kraju ekspiririja (P_{ex}), ΔV je udisajni volumen (V_t). P_{ex} je tlak povezan s alveolarnom napetosti na kraju ekspiririja i standardno (u zdravih osoba koje dišu spontano) iznosi nula. U mehanički ventiliranih pacijenata, u standardnom protokolu koristi se tzv. PEEP (pozitivni tlak na kraju ekspiririja) koji sprječava kolaps alveola. U tom slučaju, P_{ex} nije jednak nuli, već minimalno odgovara vrijednosti PEEP-a. U obzir treba uzeti i moguće zarobljavanje zraka u alveolama, odnosno nenamjerno povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta što će dovesti do povećanja navedenog tlaka. Tlak nastao zarobljavanjem zraka u alveolama na kraju izdisaja označava se s auto-PEEP. Prema tome, varijable poput P_s , P_{ex} , PEEP, auto-PEEP te V_t određuju plućnu popustljivost i sve ih treba uzeti u obzir. U mehanički ventiliranih pacijenata popustljivost bi trebala biti između 50-100 ml/cmH₂O (3,4).

Isertavanje i promatranje PV krivulje izrazito je bitno u situacijama kada je potrebno koristiti mehaničku ventilaciju, pogotovo u slučaju respiratorne patologije, poput akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), gdje promjena njenog oblika pokazuje progresiju ili poboljšanje bolesti. Zbog njene važnosti, struktura i pojedini dijelovi te njihovo značenje bit će opisani detaljnije. Povučemo li zamišljenu liniju kroz PV krivulju, desna (inspiratorna) strana predstavlja rad potreban za svladavanje inspiratornog neelastičnog otpora protoku zraka, a lijeva (ekspiratorna) strana rad potreban za svladavanje ekspiratornog elastičnog otpora pluća (1). Prema tome se PV krivulja sastoji od dvije faze koje ujedno predstavljaju faze respiratornog ciklusa, udisaj (inspiririj) i izdisaj (ekspiririj) (Slika 1.). Inspiratorna faza se sastoji od tri dijela. Prvi dio predstavlja stanje niskog volumena u plućima i nelinearan je. Povećanjem volumena u plućima, nadvlada se određeni otpor i drugi dio krivulje postaje linearan i strmijeg nagiba, dok je treći dio krivulje ponovno nelinearan i relativno ravan. Bitno je poznavati točke prijelaza jednog dijela krivulje u drugi jer upućuju na promjenu plućne popustljivosti. Te točke jesu donja točka infleksije (LIP) koja predstavlja spoj prvog i drugog dijela krivulje, smatra se trenutkom početka tzv. alveolarnog rekrutmenta (otvaranja alveola) i orijentacijska je vrijednost PEEP-a i gornja točka infleksije (UIP) kao spoj drugog i trećeg dijela krivulje. UIP se smatra točkom nakon koje slijedi prekomjerno alveolarno rastezanje i prema tome predstavlja maksimalnu vrijednost vršnog inspiratornog tlaka (PIP). Zaključno gledajući, ako se ventilacija pluća odvija tlakovima koji odgovaraju rasponu između tih dviju točaka, dakle u drugom dijelu krivulje, alveole će biti otvorene tijekom čitavog respiratornog ciklusa, odnosno ventilacija pluća odvijat će se u tzv. sigurnom prozoru čime se izbjegava prekomjeran alveolarni kolaps koji se odvija ispod LIP-a i prekomjerno alveolarno rastezanje koje započinje iznad UIP-a (1,4).



Slika 2. Inspiratorni dio PV krivulje podijeljen u tri dijela. Prvi dio (mala popustljivost) i drugi dio (velika popustljivost) odvojeni su donjom točkom infleksije (LIP). Drugi i treći dio (mala popustljivost) jesu odvojeni gornjom točkom infleksije (UIP) (4).

Razlika između alveolarnog tlaka (tlak u plućnim alveolama) i pleuralnog tlaka naziva se transpulmonalni tlak i predstavlja mjerilo elastičnih sila u plućima koje imaju tendenciju kolabirati pluća. Fiziološki je on blago pozitivan, jer se vrijednosti alveolarnog tlaka kreću od neznatno pozitivnih do neznatno negativnih vrijednosti, a pleuralni tlak je uvijek negativnih vrijednosti zbog kontinuirane limfne drenaže. Negativne vrijednosti transpulmonalnog tlaka na kraju ekspirija uzrok su kolapsu alveola te nastanku atelektaza (1). Stoga, prilikom mehaničke ventilacije povećanjem navedenog tlaka nastoje se otvoriti kolabirani dijelovi pluća, a PEEP-om spriječiti njihovo ponovno zatvaranje.

Protok zraka kroz dišne puteve (Q) kao i otpor protoku zraka (R) bitni su parametri u procesu ventilacije. Prvi je ovisan o gradijentu tlaka (ΔP) i obrnuto je proporcionalan otporu što se vidi iz jednadžbe $Q = \Delta P/R$, a drugi predstavlja neelastičnu silu koja je ovisna o otporu u dišnim putevima kao i otporu samog plućnog tkiva. Postoje dva tipa protoka zraka kroz dišne puteve, turbulentni i laminarni protok. Turbulentni protok je onaj koji je uobičajeno prisutan u velikim, proksimalnijim, a laminarni u manjim, distalnijim dijelovima dišnih puteva. Otpor

protoku zraka, prema Pouseuille'ovom zakonu ($R = 8\eta l/\pi r^4$), proporcionalan je viskoznosti plina (η), duljini dišnog puta (l), a obrnuto proporcionalan polumjeru dišnih puteva na četvrtu potenciju (r^4), što predstavlja najvažniju stavku kliničke evaluacije smanjene plućne ventilacije. Stoga, prilikom spontane ventilacije, u inače zdravih pojedinaca, maksimalan inspiratorni protok ograničen je mišićnom snagom i ukupnom plućnom popustljivosti. U tom slučaju, otpor protoku je minimalan i ne ograničava inspirij. U situaciji kada je polumjer dišnih puteva velik i otpor minimalan, maksimalan izdisajni protok ograničen je samo snagom ekspiratornih mišića. Međutim, bilo koji čimbenik koji vodi suženju dišnih puteva, povisuje otpor u njima i na račun toga smanjuje protok zraka kroz dišne puteve, što kod bolesnika na mehanički tlačno nadziranoj ventilaciji uzrokuje nedostatnu minutnu ventilaciju, a kod bolesnika na volumno kontroliranoj strojnoj ventilaciji prekomjerno povišenje vršnih tlakova (1,4).

Mjerenje opisanih parametara omogućuju pomno praćenje tijeka ventilacije i respiracije, ali i njihovih patoloških promjena kao i poduzimanje hitne akcije ako promjene nastupe naglo. Također se mogu otkriti i sporo nastale promjene respiratornog stanja. Zaključno, određivanje navedenih parametara kao i raspoznavanje njihovih promjena govori nam kada pravovremeno započeti, kako postaviti postavke (volumene i tlakove), a kada prekinuti postupak SV-a.

1.3. Protektivna plućna ventilacija

Protektivna ili zaštitna plućna ventilacija strategija je SV-a koja se zasniva na isporukama malih udisajnih volumena pod nižim i trajno održivim pozitivnim tlakovima, s ciljem najmanje mogućeg oštećenja plućnog tkiva prilikom nemogućnosti primjerene spontane ventilacije pacijenata. Provodi se u jedinicama intenzivne medicine, a sve češća je i njezina rutinska primjena prilikom izvođenja kirurških zahvata u općoj anesteziji. Koncept protektivne plućne

ventilacije uveden je s ciljem učestale pojave ventilatorom uzrokovane ozljede pluća kod osoba ventiliranih strategijom konvencionalne plućne ventilacije.

Ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća (VILI) odgovor je plućnog tkiva na primjenu abnormalnih sila unutar pluća koje mogu dovesti do upale, edema i remodeliranja izvanstaničnog matriksa, a povezana je i s razvojem sistemnog upalnog odgovora te nastanka višestrukog organskog zatajenja. VILI predstavlja kompleksan mehanizam koji se sastoji od nekoliko segmenata, a to jesu: baro/volutrauma, atelektrauma i biotrauma. Barotraumom se naziva oštećenje plućnog tkiva uzrokovano ijatrogenom primjenom pozitivnih tlakova na plućno tkivo, a volutrauma je ozljeda plućnog tkiva nastala primjenom velikih udisajnih volumena. Atelektrauma je naziv za ozljedu nastalu cikličkim varijacijama u prozračivanju alveola, odnosno ponavljajućim otvaranjem i zatvaranjem (kolapsom) alveola. Sva tri mehanizma oštećuju alveolarni epitel, ali i vaskularni endotel što potiče mehaničku fragmentaciju izvanstaničnog matriksa te vodi nastanku intersticijskog, a potom i alveolarnog edema. Primjenom pozitivnog tlaka prilikom mehaničke ventilacije nastaje biološki odgovor koji karakterizira sekrecija proinflammatoryh citokina i nastanak neutrofilnog infiltrata. Rezultat toga je oslobađanje upalnih medijatora iz ozlijeđenog plućnog tkiva, što može dovesti do sustavne diseminacije i nastanka sindroma višeorganskog zatajenja (MODS). Takav mehanizam se naziva biotrauma i prikazuje oštećenja koja se zbivaju na molekularnoj razini. Općenito, svi mehanizmi oštećenja koji dovode do VILI uzrokuju oštećenje alveolarno-kapilarne membrane što vodi nastanku intersticijskog ili alveolarnog edema, a potom disfunkciji surfaktanta i u konačnici smanjenju plućne popustljivosti (5–7).

Kao što je prethodno navedeno, učestalost ventilatorom uzrokovane ozljede pluća znatno je veća prilikom korištenja strategije konvencionalne mehaničke ventilacije koja zagovara korištenje visokih respiratornih volumena ($V_t=10-15$ ml/kg aktualne težine tijela) i visokih tlakova bez primjene pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP) i rekrutment manevra (RM).

Cilj takve strategije bilo je, što je brže moguće, ispraviti abnormalnosti plinova u krvi, prevenirati hipoksemiju ako se nije razvila i spriječiti nastanak atelektaza. Dugo vremena se konvencionalni tip mehaničke ventilacije, ne samo koristio, već smatrao sigurnom i poželjnom strategijom intraoperativne ventilacije jer je ona kraćeg trajanja u odnosu na ventilaciju u JIM-u, a primijenjenim velikim volumenima otvaraju se kolabirane alveole na kraju ekspirija. Naime, mnogobrojne studije pokazale su značajno višu razinu upalnih parametara u bolesnika ventiliranih takvim oblikom ventilacija u odnosu na protektivnu strategiju, a hiperinflacija pluća koja nastaje pri primjeni visokih volumena proporcionalna je stupnju oštećenje plućnog tkiva (1,5).

Protektivna plućna ventilacija podrazumijeva primjenu nižih respiracijskih volumena kao i ograničenog završnog inspiratornog tlaka čime se smanjuje baro/volutrauma, te primjenu PEEP-a zbog prevencije atelektraume. Prema tome, izraz „zaštitni“ u kontekstu mehaničke ventilacije podrazumijeva smanjenje glavnih komponenti razvoja VILI-a, a to jesu atelektrauma, volutrauma i barotrauma. U konačnici joj je cilj postići adekvatnu izmjenu plinova uz maksimalno smanjenje oštećenja plućnog tkiva i udaljenih organskih sustava.

Respiracijski volumen (V_t) u ovom slučaju smatra se volumenom zraka isporučenim invazivnom ventilacijom u pluća pacijenta. Vodeći se brojnim kliničkim i eksperimentalnim studijama, njegove vrijednosti, isporučene strojnom ventilacijom, jesu značajno smanjene u pacijenata s ARDS-om, s ciljem prevencije volutraume. Taj trend nije ostao ograničen samo na pacijente u JIM-e, već se široko počeo primjenjivati i za vrijeme kirurških zahvata jer niže vrijednosti V_t -a pokazuju zaštitni učinak kako kod dugoročne ventilacije pacijenata u JIM-u, tako i kod kratkoročne ventilacije tijekom opće anestezije. ARDS Net grupa je, 2000. godine, provela veliku multicentričnu prospektivnu studiju, s uključenih 800 ispitanika, u kojoj su se uspoređivale niže vrijednosti V_t (6 ml/kg ITT) u odnosu na više vrijednosti ($V_t=12$ ml/kg ITT). Ta studija je rano prekinuta jer je privremena analiza pokazala prednost preživljavanja od 22%

u skupini s nižim V_t . Od tada do danas postoji velik broj istraživanja koja upućuju da primjena nižih vrijednosti V_t -a ne djeluje povoljno samo na pacijente s ARDS-om, već i na ostale koji zahtijevaju primjenu strojne ventilacije. Primjerice, meta-analize iz 15 randomiziranih, prospektivnih, kontroliranih studija, koje su uključivale 2127 pacijenata podvrgnutih operaciji pod općom anestezijom pokazuju značajno smanjenje postoperativnih plućnih komplikacija između korištenja ventilacije s niskim ($<8\text{ml/kg ITT}$) i visokim ($>8\text{ml/kg ITT}$). Strategija protektivne plućne ventilacije zagovara primjenu nižih respiracijskih volumena ($V_t=4-8\text{ ml/kg ITT}$) s ograničavanjem tlaka na kraju inspirija (tzv. tlak platoa) na $\leq 30\text{ cm H}_2\text{O}$. Preporučeno je da se vrijednosti V_t -a izračunavaju na temelju idealne tjelesne težine (ITT) ili „predicted body weight (PBW)“, a ne na temelju stvarne, aktualne tjelesne težine. Retrospektivna klinička studija iz 2015. godine (8) dokazala je postojanje značajnih varijacija u izračunu respiracijskog volumena tijekom mehaničke ventilacije, ovisno o primijeni različitih formula. Stoga se preporučuje korištenje formule od *National Institutes of Health (NIH) ARDS Network-a (ARDSNet)* za izračun idealne tjelesne težine ovisno o spolu:

muškarci: $50.0 + 0,91 \times ([\text{visina u cm}] - 152.4)$

žene: $45.5 + 0.91 \times ([\text{visina u cm}] - 152.4)$. (5,9,10)

Kao što je rečeno, primjena visokih respiratornih volumena dovest će do prekomjernog alveolarnog rastezanja i nastanka volutraume, ali i primjena niskih V_t -a ima svoje negativne učinke, a to jesu: mogućnost nastanka hiperkapnije i posljedične respiratorne acidoze, pojava auto-PEEP-a kao i neusklađenosti ventilacije između pacijenta i ventilatora te potrebe za povećanom sedacijom. Hiperkapnija je relativno česta pojava pri korištenju niskih V_t -a, a uzrok joj je najčešće povećana frekvencija disanja. Posljedično hiperkapniji, dolazi do nastanka očekivane respiratorne acidoze koju pacijenti generalno dobro toleriraju, a čak može imati i potencijal da ublaži ozljedu plućnog tkiva. Veća je zabrinutost zbog drugih dviju nuspojava.

Povećavanjem respiratorne frekvencije s ciljem održavanja adekvatne minutne ventilacije, pri korištenju niskih V_t -a, može doći do zarobljavanja zraka u malim dišnim putevima, tzv. značajnog auto-PEEP-a prvenstveno zbog smanjenog raspoloživog vremena za potpuni ekspirij. Neusklađenost disanja između pacijenta i ventilatora (tzv. pacijent-ventilator asinkronizam) mogu se povećati u slučaju malih V_t -a jer oni mogu rezultirati kraćim inspirijem, što dovodi do neusklađenosti respiratornog centra. Često takav asinkronizam zahtjeva povećanu sedaciju brzo nakon uvođenja strojne ventilacije, ali je većinom potreba za većom sedacijom samo privremena (10,11).

Pozitivan tlak na kraju izdisaja (PEEP), kao i što mu samo ime kaže, umjetno je proizveden pozitivan tlak na kraju izdisaja koji u osnovi sprječava kolaps alveola kod osoba koje ne dišu spontano. U fiziološkim uvjetima on ne postoji, odnosno tlak u alveolama na kraju izdisaja jednak je atmosferskom tlaku. Neki autori ističu nazočnost i pozitivnu ulogu na disanje tzv. fiziološkog PEEP-a uzrokovanog djelovanjem glotičko-laringealnog aparata i koji iznosi oko 2 cmH_2O . Intubacijom dušnika orotrahealnim tubusom ili kanilom dušnika on nestaje. Primjena PEEP-a prepoznata je sredinom 20. stoljeća, kada se vidjelo da se nakon njegove primjene poboljšala oksigenacija pacijenata s ARDS-om. U bolesnika s ARDS-om pluća su patološki nehomogeno promijenjena i primjena ekscesivnih mehaničkih sila tijekom respiratornog ciklusa može dodatno oštetiti plućno tkivo. Primjenom PEEP-a nastoji se smanjiti cikličko otvaranje i zatvaranje alveola tijekom mehaničke ventilacije, na način da on alveole drži otvorenima tijekom ekspirija. Drugim riječima, primjenom PEEP-a plućni parenhim postaje homogeniji, smanjuje se dinamičko naprezanje alveola, te mogućnost nastanka VILI-a. PEEP povećava funkcionalni rezidualni kapacitet, sprječava kolaps malih dišnih puteva i alveola te tako povećava ukupnu respiratornu popustljivost. Samim time, više je otvorenih alveola i veće je područje dostupno za izmjenu plinova, a ujedno se tekućina iz alveola premješta u intersticij i vodi smanjenju alveolarnog edema. Sve u svemu, smanjuje se ventilacijsko-perfuzijski

poremećaj (V/Q poremećaj) i povećava se oksigenacija krvi. Međutim, PEEP može imati nepovoljne učinke na sistemske hemodinamiku jer stvara dodatni pozitivni intratorakalni tlak te smanjuje venski priljev u srce, a time i srčani minutni volumen te može i značajno povisiti tlačno opterećenje desne klijetke srca. Također, može prekomjerno distendirati alveole i dovesti do dinamičke hiperinflacije. Naime dijelimo ga na vanjski PEEP koji apliciramo pri strojnoj ventilaciji te na unutarnji ili auto-PEEP koji bi u slučaju da nema patološkog zadržavanja smjese zraka na kraju izdisaja trebali biti jednakih vrijednosti. Na temelju toga, prije početka korištenja mehaničke ventilacije, važno je odrediti optimalan PEEP. Optimalna razina PEEP-a, u bolesnika s ARDS-om i pacijenata podvrgnutih općoj anesteziji i dalje nije u potpunosti razjašnjena. U tijeku su brojna istraživanja vezana za tu temu, ali većina njih preporučuje korištenje PEEP-a u vrijednostima između 5 i 10 cmH₂O (tolerira se do 15 cmH₂O) jer se pokazalo da navedene razine najmanje utječe na hemodinamiku kao i na moguću alveolarnu distenziju (6,11).

Koncept otvorene ventilacije pluća, engl. Open lung ventilation (OLV), prošireni je oblik strategije protektivne plućne ventilacije, a podrazumijeva ventilaciju pluća niskim V_t-om s primjenom rekrutment manevra i naknadnom titracijom PEEP-a. Cilj mu je postizanje što veće homogenosti pluća kod pacijenata s ARDS-om koje se postiže povremenim provođenjem rekrutment manevra s ciljem otvaranja kolabiranih alveola, a zatim se primjenjuju više razine PEEP-a da bi se regrutirane, ali i prethodno otvorene alveole održale otvorenima, prema engl. "Open and keep open"(12). Upravo se tim učincima nastoji što više smanjiti rizik od ventilatorom uzrokovane ozljede pluća i pronaći razina optimalnog PEEP-a. Rekrutment manevar predstavlja ventilacijski pristup kojim se privremeno povećava tlak u dišnim putevima, tijekom produženog inspirija, s namjerom ponovnog otvaranja potencijalno neoštećenih, ali kolabiranih dijelova pluća (13).

Kako je naslov ovoga rada, Obnavljanje plućnih volumena i kapaciteta u bolesnika liječenih strojnom ventilacijom, sam rekrutment manevar će detaljnije biti opisan u nastavku.

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je opisati rekrutment postupak, gdje se koristi i koju svrhu ima, upoznati se s načinima njegova provođenja, usporediti ga s ostalim elementima protektivne mehaničke ventilacije, prvenstveno s PEEP-om. Također u radu će se opisati njihovo međusobno djelovanje i prikupiti najnoviji podatci o njegovoj sigurnosti i mogućoj štetnosti te razmotriti recentne preporuke za njihovu optimalnu kliničku primjenu.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Rekrutment manevar, mjesto primjene i učinci

Rekrutment manevar (RM) definira se kao dinamičko, kratkotrajno i prolazno povećanje transpulmonalnog tlaka s ciljem ponovnog otvaranja kolabiranih dijelova pluća. Sastavni je dio OLV koncepta i kao takav se često primjenjuje u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom ARDS-a. Provođi se prije određivanja i postavljanja PEEP-a te iza svakog odvajanja od sustava SV-a pri čemu se PEEP postavljen na ventilatoru spušta na razinu unutarnjeg PEEP-a.

Naime, za pluća bolesnika s ARDS-om često se koristi engleski termin *baby lung* koji opisuje strukturu pluća nastalu kao posljedica patofizioloških učinaka ARDS-a (oštećenje alveolarno-kapilarne membrane, upalu, ali poglavito edem) na mehaniku disanja. Tim terminom nastoji se objasniti da su pluća u bolesnika s ARDS-om izrazito heterogena što znači da jedan dio čine relativno normalne, ventilirane alveole, drugi dio je kolabiran (atelektaze), treći ispunjen tekućinom (edem), a jedan dio je u potpunosti konsolidiran. To objašnjava da je samo mali dio pluća funkcionalan u bolesnika s ARDS-om kojem se i pripisuje navedeni termin. Ta heterogenost pluća je funkcionalne, a ne strukturalne naravi i podložna je promjenama. Temelji se na opažanjima da su atelektaze i edem raspodijeljeni najvećim dijelom u gravitacijski ovisnim dijelovima pluća, dok su gravitacijski neovisni dijelovi relativno dobro ventilirani. S obzirom na to da je popustljivost neovisne regije pluća relativno normalna, funkcija pluća ograničena je kolapsom ovisne regije. Stoga, težina ARDS-a najviše korelira s veličinom kolapsa i edema u plućima (14,15).

Podložnost pluća otvaranju rekrutment manevrom u bolesnika s ARDS-om uvelike ovisi o tome je li uzrok ARDS-a primarno u plućima ili je nastao sekundarno kao posljedica

neke druge bolesti izvan pluća. Primarni patološki proces, primjerice tijekom pneumonije, često dovodi do konsolidacije određenog dijela pluća te se taj dio nije u mogućnosti otvoriti za vrijeme provedbe RM-a. S druge strane, u slučaju izvanplućnog ARDS-a kome je česti uzrok sepsa, konsolidacija je izražena u manjoj mjeri, te su pluća podložnija regrutiranju. Isto je uočeno da se opseg regrutabilnog plućnog tkiva povećava sa stupnjem ARDS-a, ali samo u početku nastupa, dok je tkivo još većim dijelom kolabirano, a ne konsolidirano.

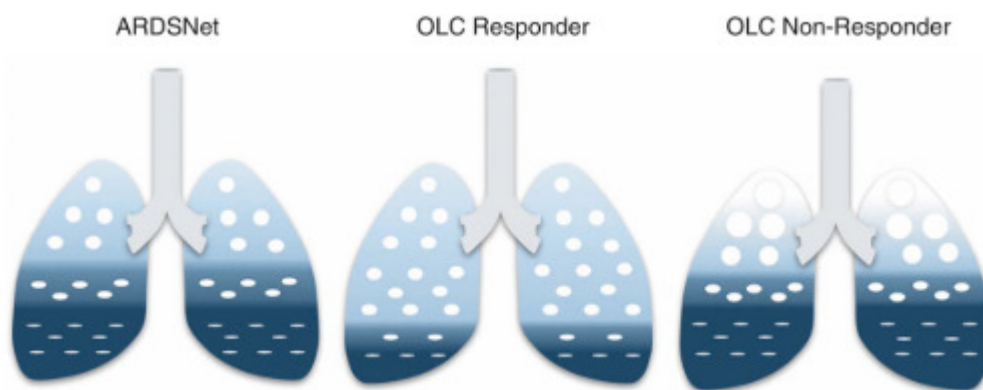
Primjenom RM-a nastoji se prevesti *baby lung* u normalna pluća, odnosno otvaranje kolabiranih dijelova pluća dovest će do bolje preraspodjele udisajnog volumena, smanjit će se mehanički stres između zrakom ispunjenih i neispunjenih dijelova pluća i povećati volumen na kraju ekspirija (EELV). Time će pluća poprimiti svoj homogeniji oblik, što će rezultirati povećanjem oksigenacije i poboljšanjem plućne mehanike. Osim što djeluje na smanjenje atelektaza, smatra se da može dovesti i do smanjenja plućnog edema. Porast alveolarnog tlaka koji prati obnovu plućnih volumena može smanjiti količinu tekućinu koja prodire u alveolarni prostor kroz ozlijeđenu alveolarno-kapilarnu membranu suprotstavljajući se gradijentu tlaka alveolarnih kapilara (16), a ujedno je i veća površina na koju se tekućina može raspodijeliti. Povećanjem EELV-a, nakon primjene RM-a i postavljanjem PEEP-a na adekvatnu vrijednost, poboljšava se izmjena plinova i smanjuje se VILI tako da se sprječava atelektrauma, odnosno cikličko otvaranje i zatvaranje nestabilnih plućnih jedinica, što je jedan od glavnih mehanizama nastanka VILI-a, a i boljom preraspodjelom zraka, zbog većeg obima normalno ventiliranih dijelova pluća. Dodatno, smanjit će se prekomjerno rastezanje relativno zdravih alveolarnih jedinica što isto tako dovodi do smanjenja navedenog oštećenja pluća. Prema spomenutim pozitivnim učincima, može se pretpostaviti da RM najvećim dijelom dovodi do poboljšanja izmjene plinova i smanjenja VILI-a, ali jednako tako, s obzirom na prolazno i visoko povišenje transpulmonalnog tlaka može prekomjerno distendirati alveole i povećati VILI. Smatra se

da prekomjerna alveolarna distenzija uzrokovana provođenjem RM-a i primjenom visokog PEEP-a može biti štetnija za plućno tkivo od same atelektraume (15). Najveći negativni utjecaj RM ima na hemodinamiku, a ovisi o više čimbenika: razini transpulmonalnog tlaka, mehanici disanja, temeljnim osobinama kardiovaskularnog sustava i o strategiji primjene RM-a koje će kasnije biti opisane. U principu, primjenom visokog transpulmonalnog tlaka povisuje se i intratorakalni tlak što prolazno kompromitira hemodinamiku tako da smanjuje venski priljev u srce, a time i udarni volumen, što može dovesti do pada krvnog tlaka, te uvijek treba procijeniti njegovu korisnost u bolesnika s kardiovaskularnim komorbiditetima (17). Važno je znati da se najveći dio regrutiranja plućnog tkiva odvija u prvih 10 sekundi provedbe RM-a, dok hemodinamski poremećaji nastaju nakon toga (14). Kao posljedica prekomjerne distenzije plućnog tkiva i povišenog intratorakalnog tlaka produženog trajanja, povećava se regionalni plućni vaskularni otpor te se smanjuje protok krvi kroz pluća, što dovodi do povećanja mrtvog prostora s povećanom razinom desno lijevog shunta (18). Ti hemodinamski učinci jesu prolaznog karaktera i stabiliziraju se nekoliko minuta nakon završetka RM, ali jako ovise o strategiji primjene RM-a. Stoga ga treba provoditi s oprezom. Osim navedenog, određena istraživanja ukazuju da ponavljani RM može izazvati i tzv. reperfuzijsku ozljedu gastrointestinalnog sustava, odnosno dovesti do njegove ishemije (19).

3.2. Responderi i ne-responderi na RM

ARDS je patološko stanje karakterizirano smanjenim funkcionalnim rezidualnim kapacitetom (FRC) zbog slabo ventiliranih alveola osjetljivih na kolaps kao i kolabiranih alveola i perifernih dišnih puteva. On, kao i mehanizam njegova nastanka individualni su kod svakog pacijenta i izrazito je teško procijeniti koliko plućnog tkiva je potencijalno regrutabilno, a koliko trajno konsolidirano (19). Prema navedenom, neki od pacijenata

moгу pokazivati iznimno poboljšanje na provedbu RM-a, dok drugi mogu imati nizak potencijal za regrutiranje, gdje će RM imati najvećim djelom štetan učinak. Stoga je u svrhu sprječavanja prekomjerne distenzije plućnog tkiva provedbom RM-a važno razlikovati koje osobe će povoljno odgovoriti na taj postupak (*responderi*), a koje neće (*ne-responderi*). Kod *respondera* će, provedbom RM-a, doći do poboljšanja oksigenacije (povećanje PaO₂/FiO₂ zna biti veće i od 50%), povećat će se ukupna respiratorna popustljivost, a ujedno će doći do značajnog smanjenja tzv. *driving* tlaka (razlika tlaka na kraju inspirija i PEEP-a) što je direktan rezultat otvaranja kolabiranih dijelova pluća i povećanja FRC-a. Bilo koji od navedenih parametara kod *ne-respondera* se neće značajno promijeniti ili će u potpunosti izostati: FRC se neće povećati nakon primjene RM-a, a naknadna primjena viših razina PEEP-a će rezultirati prekomjernom distenzijom alveola (Slika 3) (15).



Slika 3. Usporedba pluća *respondera* i *ne-respondera* na primjenu OLV koncepta. Bijela boja označava područje prekomjerne distenzije pluća, svjetlo plava normalno ventilirani dio pluća, a tamno plava kolabirani dio pluća (15).

Određena istraživanja ujedno ukazuju da će RM biti uspješan u bolesnika s ranim ARDS-om koji su na ventilatoru 1-2 dana i bez oštećenja prsnog koša, a neefektivan je i potencijalno štetan u slučaju da su pacijenti ventilirani dulje vrijeme, ako imaju značajne strukturalne promjene plućnog parenhima ili ako dolazi do pada krvnog tlaka pri provedbi manevra (20).

3.3. Strategije provedbe RM-a i način titracije PEEP-a

Postoji više mogućnosti provedbe RM-a pa će najvažnije od njih biti ukratko i opisane.

3.3.1. Strategija uzdaha

Fiziološki, refleks uzdaha dubljeg udisaja i zadržavanja daha, održava normalnu plućnu popustljivost i smanjuje atelektaze pluća i normalan je postupak koji ljudi provode i ponavljaju više puta dnevno. U slučaju nemogućnosti spontanog disanja, on izostaje te ga se treba umjetno proizvesti pri strojnoj ventilaciji. Mehanički proizveden uzdah je prva provedena metoda RM-a, a sastoji se od primjene visokog V_t -a ili visokog PEEP-a do određene razine tlaka kroz odabrani broj ciklusa disanja (21). Usprkos svojim pozitivnim učincima (povećanje FRC i poboljšanje oksigenacije) metoda se rjeđe koristi jer nema titracije PEEP-a koji bi spriječio ponovno zatvaranje otvorenih plućnih jedinica. (pluća se vraćaju na prethodnu razinu PEEP-a koja nije u mogućnosti kao „stent“ očuvati povećani plućni volumen, a često se pri SV-i ne stavlja niti tzv. fiziološki PEEP, koji bi držao alveole otvorenim nakon uzdaha).

3.3.2. Kontinuirana inflacija

Najčešće je primjenjivana strategija RM-a. Izvodi se tako da se kontinuirani tlak od oko 40 cm H₂O primijeni na dišne puteve i tako održava u vremenu 30-40 sekundi. Nakon toga slijedi titracija PEEP-a. Metoda je djelotvorna u sprječavanju atelektaza, poboljšanju oksigenacije i mehanike dišnog sustava, ali je isto tako povezana s nastankom hemodinamskih poremećaja kao i povećanog rizika od baro/volutraume (22).

3.3.3. Postupni (stupnjeviti) RM

Smatra se boljom tehnikom u odnosu na kontinuiranu inflaciju, a temelji se na polaganom povišenju transpulmonalnog tlaka, nasuprot naglom kao u prethodnoj metodi. Manja je mogućnost nastanka hemodinamskih poremećaja i hiperinflacije, a učinkovitost je jednaka u obje metode. Izvodi se postepenim titriranjem PEEP-a, odnosno PEEP se postupno povećava u koracima od 2 do 5 cmH₂O što omogućuju bolju usklađenost rekrutmenta i manju mogućnost prekomjerne alveolarne distenzije. Svaki korak se provodi kroz 3-5 minuta, osim ako ne dođe do komplikacija (hipotenzija, desaturacija) što uvjetuje smanjenje razine PEEP-a na prethodni stupanj (14,21). Nekoliko je mogućnosti izvođenja postupnog RM-a, a to jesu: 1) postupno povećanje PEEP-a s ograničenjem maksimalnog inspiratornog tlaka; 2) tlačno-kontrolirana ventilacija primijenjena s povećanjem PEEP-a i konstantnim *driving* tlakom; 3) produljeni, niskotlačni RM s povećanjem PEEP-a do 15 cmH₂O i primjenom stanke na kraju inspirija u trajanju od 7 sekundi dva puta u minuti, tijekom 15 minuta; 4) primjena povremenih uzdaha u svrhu postizanja plato tlaka u tlačno ili volumno kontroliranoj ventilaciji; 5) dugo i sporo povećanje inspiratornog tlaka do 40 cmH₂O, tzv. RAMP metoda (22).

3.3.4. Okretanje bolesnika na trbuh

Postavljanjem bolesnika u ležeći položaj na trbuhu može se smatrati jednom od metoda RM-a. Kada bolesnik leži na trbuhu, težina ventralnih dijelova pluća i srca ne opterećuje dorzalne, neventilirane dijelove pluća. Oni postaju gravitacijski neovisni, povećava se transpulmonalni tlak i dolazi do njihova ponovnog otvaranja, pluća postaju više homogena i poboljšana je oksigenacija (15). Mane su što ovakav položaj bolesnika dovodi do nešto češćih opstrukcija endotrahealnog tubusa i blagih ozljeda velikih dišnih puteva i tehnički je zahtjevan za izvođenje (23).

3.3.5. Titracija PEEP-a

OLV koncept zagovara primjenu RM-a s ciljem otvaranja kolabiranih dijelova pluća te naknadnu primjenu PEEP-a u svrhu sprječavanja njihovog ponovnog kolapsa. Da bi PEEP održao alveole otvorenima mora se adekvatno titrirati, odnosno njegova vrijednost se mora postaviti na najmanju moguću koja će biti dovoljna da spriječi kolaps regrutiranih, ali i onih alveola koje su bile otvorene i prije provedbe RM-a. Titracija PEEP-a slijedi nakon primjene RM-a, a izvodi se tako da se PEEP postavlja na višu razinu (najčešće 20-25 cmH₂O), zatim se smanjuje za po 2 cmH₂O do najboljeg odgovora. Odgovor je najčešće postizanje najbolje plućne popustljivosti, dok se osim nje može koristiti mjerenje arterijske oksigenacije ili mrtvog prostora. Nakon sat-dva vremena ponovno se razmatra respiratorna mehanika i funkcija pluća te ukoliko nije zadovoljavajuća RM se ponavlja, ali se sada PEEP postavlja za 2 cmH₂O većim od onoga koji je prethodno utvrđen kao optimalan (14).

3.4. Korisnost i štetnost RM-a

Količina nedoumice vezana za provedbu RM-a u bolesnika s težim oblicima ARDS-a, veća je nego u bilo kojem drugom aspektu SV-a. Na temelju toga, napravljena su brojna istraživanja koja govore u prilog njegova korištenja, kao i ona koja govore protiv njegove primjene te će neka od najpoznatijih i njihov doprinos u razmatranju provedbe RM-a biti opisani u nastavku.

EXPRESS studija(24) je randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno s ciljem ispitivanja provedbe alveolarnog rekrutiranja pomoću viših vrijednosti PEEP-a, uz istovremeno ograničenje hiperinflacije s ciljem smanjenja prekomjerne alveolarne distenzije u bolesnika s ARDS-om. Studija je provedena između 2002. i 2005. godine u Francuskoj na 767 pacijenata s ARDS-om smještenih u JIM-u. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije skupine: eksperimentalnu i kontrolnu. Kontrolna skupina (382 pacijenta) ventilirana je umjerenim PEEP-om (5-9 cmH₂O), tzv. strategija minimalne distenzije, a eksperimentalna (385 pacijenata)

razinom PEEP-a postavljenom da dosegne plato tlak 28-30 cmH₂O, tzv. rekrutment strategija. Kao primarni ishod uzet je 28-dnevni mortalitet, a sekundarni su bili 60-dnevni mortalitet, broj dana odvojenih od ventilatora i nastanak organskog zatajenja. Konačnim rezultatom dobiveno je da rekrutment strategija nije značajno dovela do smanjenja mortaliteta (28-dnevni mortalitet u kontrolnoj skupini bio je 31,2%, a u eksperimentalnoj 27,8%), ali je poboljšala plućnu funkciju (pacijenti u eksperimentalnoj grupi imali su veću respiratornu popustljivost i bolju oksigenaciju) i smanjila vrijeme provedeno na SV-u te mogućnost nastanka organskog zatajenja. Ograničenost ove studije je ta što su ispitivači koristili dodatnu terapiju u slučaju životno ugrožavajuće hipoksemije, poput inhalacije dušikova oksida i ležećeg položaja na trbuhu, tzv. *life saving* terapija, te se rezultati ne mogu sa sigurnošću uzeti kao potpuno pouzdani i potrebno je provesti daljnja ispitivanja. Unatoč navedenog, utvrđeno je značajno smanjenje korištenja terapije spašavanja primjenom rekrutment strategije.

Još jedno veliko randomizirano kontrolirano istraživanje je objavljeno iste godine kad i prethodna studija, a to je tzv. LOVS studija(25). Provedena je između 2000. i 2006. godine u suradnji tri države (Austrija, Kanada i Saudijska Arabija), a cilj joj je bio usporediti ishod pacijenata s ARDS-om ventiliranih prema ARDSnet protokolu u odnosu na OLV strategiju. U istraživanje je uključeno 983 pacijenta koji su odgovarali kriterijima za ARDS, nasumično podijeljenih u kontrolnu (508 pacijenata) i eksperimentalnu skupinu (475 pacijenata). Kontrolna skupina ventilirana je prema ARDSnet protokolu ($V_t=6$ ml/kg PBW, plato tlak ograničen na 30 cmH₂O i određenim vrijednostima PEEP-a s obzirom na FiO₂), a eksperimentalna OLV strategijom ($V_t=6$ ml/kg PBW, plato tlak ograničen na 40 cmH₂O, RM, viši PEEP). Glavni praćeni ishod bila je ukupna bolnička smrtnost, koja je u kontrolnoj skupini bila nešto viša (40,4%), u odnosu na eksperimentalnu (36,4), ali statistički neznačajno. Praćen je i rizik nastanka barotraume te je dokazano da primjena višeg PEEP-a nije povećala navedeni rizik. Iz istraživanja proizlazi da nema razlike u bolničkom mortalitetu i većem riziku od

barotraume između korištenja ARDSnet protokola i OLV strategije, ali dodatno je zaključeno da je primjena OLV strategije poboljšala oksigenaciju u pacijenata i smanjila upotrebu *life saving* metode liječenja, što je uočeno i u prethodno opisanom istraživanju.

Jedno od novijih istraživanja je tzv. ART studija (26) zbog koje se primjena RM-a, odnosno OLV koncepta, danas dovodi u pitanje. ART studija predstavlja veliko randomizirano kontrolirano istraživanje provedeno u 120 JIM-ova u 9 država (Brazil, Argentina, Kolumbija, Italija, Poljska, Portugal, Malezija, Španjolska, Urugvaj), na pacijentima s umjerenim/teškim ARDS-om. Obuhvaća broj od 1013 pacijenata podijeljenih u dvije grupe: eksperimentalna grupa (501 pacijent) na kojoj je primijenjen OLV koncept i kontrolna grupa (512 pacijenata) gdje se primijenio ARDSnet protokol (strategija s niskim PEEP-om). Primarni ishod bilo je praćenje 28-dnevnog mortaliteta, a sekundarni su bili duljina boravka i smrtnost u JIM-u i bolnici, broj dana na ventilatoru, pojava pneumotoraksa i barotraume unutar prvih 7 dana i 6-mjesečni mortalitet. Rezultati pokazuju veći 28-dnevni mortalitet u eksperimentalnoj grupi (55,3%) prema kontrolnoj (49,3%) što je statistički značajno. Jednako tako, veličina 6-mjesečnog mortaliteta, pojava pneumotoraksa i barotraume bila je veća u eksperimentalnoj, nego kontrolnoj grupi, dok razlika duljine boravka i smrtnosti u JIM-u i bolnici između navedenih skupina nije bila statistički značajna. Broj dana na ventilatoru bio je manji u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu. S obzirom na rezultate ovog istraživanja, autori ne preporučuju korištenje RM-a s naknadnom titracijom PEEP-a u bolesnika s umjerenim/teškim ARDS-om.

Iz navedenih istraživanja proizlazi da i dalje postoje dvojbe o primijeni RM-a te je potrebno provesti daljnja klinička istraživanja koja će preciznije utvrditi njegovu korisnost ili štetnost. S obzirom na to da je njegova uloga najviše usmjerena na obnavljanje plućnih volumena u bolesnika s ARDS-om, velik broj istraživača i eksperata u ovom području kliničke medicine smatra da je najveći problem kvalitete studija heterogenost navedenog patološkog stanja i samih

analiziranih bolesnika, učestalost randomizacije s uključenim JIM koje vrlo rijetko imaju bolesnike s ARDS-om te neujednačenost provedbe ostalih mjera intenzivne medicine. Većina eksperata se slažu kako bi primjenu RM-a s optimalnim PEEP-om trebalo individualno provoditi ovisno o procijeni potencijalne regrutabilnosti pluća u svakog pojedinog pacijenata.

4. Rasprava

RM je jedna od osnovnih sastavnica OLV koncepta, temeljnog dijela strategije protektivne plućne ventilacije namijenjene zbrinjavanju pacijenata s ARDS-om. Iako su dobro utvrđeni njegovi pozitivni i negativni učinci kao i metode provedbe, primjena u pacijenata s ARDS-om i dalje ostaje upitna uzimajući u razmatranje najnovije rezultate kliničkih istraživanja. Definitivno primjena RM s optimalnim PEEP-om poboljšava oksigenaciju i mehaniku pluća, ali je upitno da li poboljšava i preživljavanje bolesnika s ARDS-om. Bez obzira na spomenuto, brojna istraživanja govore u prilog njegovu korištenju kao što su navedene LOVS i EXPRESS studije. Veliki problem uzrokovala je ART studija koja je ponovno potaknula razmatranje njegove upotrebe, a time i čitavog OLV koncepta. Međutim, detaljnim i kritičkim pregledom, dobiva se uvid u ograničenja i nedostatke ove studije, što dovodi u pitanje pouzdanost njezinih rezultata i zaključaka.

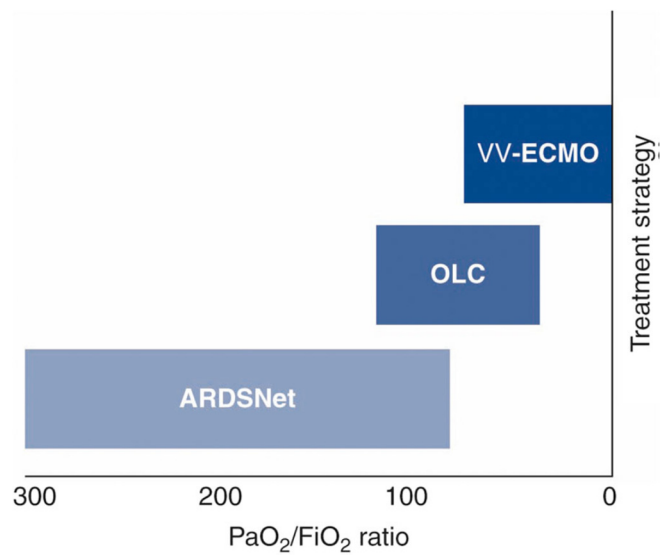
Jedan od najvećih problema je taj što je zabilježeni visoki mortalitet u obje skupine ART studije, u kontrolnoj (49,3%) i u eksperimentalnoj grupi 55,3%. Naime, u bilo kojoj studiji vezanoj za protektivnu plućnu ventilaciju od njezina uvođenja, ukupni mortalitet u bolesnika s ARDS-om u JIM-ovima nikada nije bio iznad 45%,. Ujedno ne postoji randomizirana kontrolirana studija gdje je ARDSnet protokol korišten kao strategija ventilacije kontrolne skupine koja je imala 28-dnevni mortalitet veći od 39% (26). Smatra se da taj veći mortalitet može biti posljedica razlike u zdravstvenoj skrbi i resursima JIM-ova između uključenih država, a također je upitno jesu li centri imali jednaku obuku i time stekli potrebne vještine za učinkovito provođenje ispitivanih protokola. Vjerojatan uzrok povećanom mortalitetu je taj što su kriteriji za isključivanje pacijenata iz istraživanja bili usmjereni isključivo na kontraindikacije za sigurno izvođenje RM-a (npr. hemodinamska nestabilnost, prisutnost barotraume i intrakranijalne hipertenzije), dok gotovo uopće nisu uzeti kriteriji koji se odnose

na prethodno bolesnikovo stanje ili prethodni broj organskog zatajenja (npr. metastatska bolest, kronično jetreno zatajenje, teške opekline) što je najvjerojatniji razlog vrlo visoke smrtnosti u istraživanju. Dodatno, tlak platoa prilikom provođenja RM-a bio je određen u početku na 60 cmH₂O, a naknadno se smanjuje na 50 cmH₂O što je iznimno visoka razina koja direktno korelira s visokim mortalitetom. PEEP se titirao standardno, spuštanjem razine tlaka do dobivanja najbolje plućne popustljivosti, dodajući toj vrijednosti još 2 cmH₂O. Uzrok smanjenju plato tlaka bila je pojava 3 srčana aresta tijekom provođenja RM-a, a osim toga je isto u vrijeme provedbe sedmero bolesnika razvilo pneumotoraks. Općenito, izabrana metoda RM vrlo je invazivna i zanimljivo je da pojava srčanog aresta i pneumotoraksa, za vrijeme provođenja RM-a, nisu do sada zabilježeni. Navedeno također upućuje na nedostatak obuke i iskustva ispitivača kao i probleme sa samim protokolom izvođenja RM (26). Najveći broj bolesnika koji su bili uključeni u ovu studiju imao je umjereni ARDS (59,3%), a drugim istraživanjima je utvrđeno da podizanjem plato tlaka do 60 cmH₂O u takvih bolesnika će rezultirati minimalnom količinom obnovljenog plućnog tkiva, ali po cijenu prekomjernog rastezanja pluća i ostalih nepoželjnih učinaka. I to može biti uzrok povećanom mortalitetu jer ako se analiziraju zasebno podskupine bolesnika iz istraživanja, vidi se da je mortalitet bio izraženiji u onih s umjerenim ARDS-om u odnosu na kontrolnu skupinu, dok je smrtnost u bolesnika s teškim ARDS-om u obje ispitivane skupine bila slična. Prethodno je rečeno da ne mogu svi bolesnici s ARDS-om povoljno odgovoriti na provedbu RM-a te da uvijek prije treba utvrditi koji su *respondersi*, a koji *non-respondersi*. U ART studiji bolesnici nisu bili podijeljeni u te dvije skupine te je u većine pacijenata došlo do smanjenja *driving* tlaka od samo 2 cmH₂O što nije dovoljno za adekvatno otvaranje kolabiranih dijelova pluća i povećanje FRC-a (14).

Prije nego su bolesnici uključeni u istraživanje, stupanj ARDS-a procijenjen je korištenjem standardnih postavki ventilatora (PEEP \geq 10 i FiO₂=1 kroz 30 min) i ako je PaO₂/FiO₂ bio jednak ili manji od 200 pacijenti su bili prikladni za istraživanje. Iz prethodno napravljenih

istraživanja utvrđeno je da postavke koje su korištene u ART studiji ne razvrstavaju adekvatno bolesnike u skupinu umjerenog i teškog ARDS-a već da treba koristiti druge, a to su $PEEP \geq 10$ $FiO_2 = 0,5$ 24 sata od početka ARDS-a, da bi se pravilno utvrdila težina bolesti (26).

Prije primjene određene strategije mehaničke ventilacije, iznimno je bitno utvrditi o kojem se stupnju ARDS-a radi u bolesnika jer sam po sebi ARDS je složen entitet i stoga se smatra da bi individualno trebalo pristupiti liječenju svakog pacijenta. Ako uzmemo u obzir *baby lung* koncept, smatra se da težina ARDS-a korelira s odgovorom bolesnika na primjenu OLV koncepta SV-a. Što je teži stupanj, veći je kolaps alveola te će i obnavljanje plućnog tkiva provedbom RM-a biti veće, a to će dovesti do povećanja plućne popustljivosti i FRC-a, a time i poboljšanja oksigenacije i mehanike pluća. Bitno je znati da postoje i slučajevi kada je ARDS toliko težak da je i na primjenu OLV koncepta nema poboljšanja u oksigenaciji te tada treba razmatrati primjenu izvantjelesne membranske oksigenacije. U takvim slučajevima nikakva strategija SV-a neće imati učinak na poboljšanje oksigenacije te je jedina mogućnost terapije, *life saving* metoda liječenja, primjena izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO). Općeprihvaćene indikacije za primjenu ECMO-a u ove skupine bolesnika je teško poremećena oksigenacija u trajanju od više sati unatoč optimalno podešenog ventilatora u relaksiranog bolesnika s prediktivnom smrtnosti većom od 80%. Konačno, može se zaključiti da blagi do umjereni oblik ARDS-a zahtjeva primjenu samo ARDSnet protokola strategije ventilatora. U umjereno teškom ARDS-u može se razmotriti i primjena OLV koncepta ako adekvatno ne reagira na spomenutu ventilacijsku strategiju, a ako se radi o teškom obliku primjena OLV koncepta bit će nužna. U bolesnika s teškim oblikom ARDS-a u slučaju refraktorne hipoksemije i eskalacije invazivnosti strojne ventilacije, ECMO predstavlja izbor u liječenju. (Slika 4).



Slika 4. Indikacije za navedene protokole ovisno o težini ARDS-a gledanoj prema PaO₂/FiO₂ omjeru (14).

5. Zaključci

1. Primjena RM-a i optimalnog PEEP-a je i dalje temeljni dio respiracijskog invazivnog vođenja bolesnika s akutnim teškim oštećenjem pluća praćenim značajnom hipoksemijom.
2. Otvaranje kolabiranih alveola i povećanje plućnih kapaciteta pri RM-u rezultira boljom homogenizacijom ventilacije, odnosno ravnomjernijom raspodjelom udisajne smjese plinova u oštećenim alveolama, a time i boljom izmjenom plinova, poboljšanjem oksigenacije i većom popustljivosti pluća. S razlogom se ubraja u temeljne sastavnice protektivne plućne ventilacije jer sprječava dodatan razvoj VILI-a.
3. Unatoč činjenice kako u manjem broju studija RM dokazano ne smanjuje smrtnost, može imati povoljan utjecaj na preživljavanje, osobito ako se primjeni u bolesnika s umjerenim ili teškim ARDS-om koji adekvatno odgovaraju na navedenu strategiju ventilatora.
4. RM primijenjen adekvatno i u odabраниh bolesnika s ARDS-om ne povisuje smrtnost niti učestalost komplikacija.
5. Najčešće primjenjivana metoda RM u kliničkoj praksi je kontinuirana inflacija. Unatoč činjenice kako niti jedna metoda RM nema prednosti preporučuje se primjena postupnog, stupnjevitog RM uz titraciju PEEP-a.
6. Postavljanje bolesnika u ležeći položaj na trbuhu tijekom SV je dokazano učinkovita RM metoda koja ima niz povoljnih respiracijskih i ventilacijskih učinaka te poboljšava preživljavanje i preporučuje se kao standard u liječenju bolesnika s ARDS-om.
7. Provedbu RM s optimizacijom PEEP-a trebalo bi individualno razmotriti u svakog pojedinog bolesnika u JIM-u s teškim akutnim oštećenjem pluća.

6. Sažetak

Protektivna plućna ventilacija (PPV) predstavlja invazivnu ventilacijsku potporu koja podrazumijeva primjenu malih dišnih volumena prilagođenih prediktivnoj težini tijela, postizanje niskih, trajno održivih tlakova u dišnim putevima te postavljanje umjerene razine PEEP-a. Proširen oblik PPV strategije je tzv. "open lung" koncept kojim se nastoji primjenom rekrutment manevra uz optimalan PEEP smanjiti kolaps alveola i postići veća homogenost i bolja ventilacije pluća te poboljšati izmjena respiracijskih plinova i povećati popustljivost pluća. Rekrutment manevar predstavlja prolazno povišenje transpulmonalnog tlaka pri produženom inspiriju koje omogućuje ponovno otvaranje kolabiranih alveola. Niz je kliničkih istraživanja potvrdio povoljan utjecaj RM-a na oksigenaciju, smanjenje intrapulmonalnog shunta te mehaniku ventilacije, a mali broj istraživanja je dokazao i njegov povoljan utjecaj na preživljavanje. Mnogobrojni su načini izvođenja RM, a recentno se preporučuje postepeno, stupnjevito povišenje PEEP-a. S obzirom na njegove moguće štetne ventilacijske učinke te ostale, poput hemodinamskih poremećaja, savjetuje se individualna primjena i provođenje u bolesnika koji odgovaraju na njegovu provodnju, tj. *responderi* su. Unatoč činjenice kako provođenje RM ima fiziološku osnovu te ima niz dokazanih povoljnih kliničkih učinaka, njegova primjena predmet je brojnih stručnih rasprava. Suprotno navedenom, recentna, randomizirana, klinička studija, ART istraživanje, dokazalo je čak njegovu štetnost u bolesnika s ARDS-om. Bez obzira na velik broj ograničenja i nedostataka uočenih u istraživanju, ART studija je dodatno potaknula rasprave o korisnosti primjene "open lung" koncepta i RM-a. Evidentno je kako su potrebna daljnja klinička istraživanja koje će u potpunosti rasvijetliti korisnost i štetnost primjene RM-a te zaključiti raspravu u ovom iznimno važnom području intenzivne medicine.

Ključne riječi: „open lung“ koncept, rekrutment manevar, PEEP, responderi, ART studija

7. Summary

Protective pulmonary ventilation (PPV) is an invasive ventilation support that implies the use of small air volume adjusted to the predictive body weight, also achieving low, sustained airway pressure, and moderate PEEP settings. An expanded form of PPV strategy is the so-called "open lung" concept where applying a recruitment maneuver with optimum PEEP reduces alveolar collapse and achieves greater homogeneity and better lung ventilation, improves respiratory gas changes and increases lung compliance. The recruitment maneuver represents a transient elevation of transpulmonary pressure, with prolonged inspiration, that allows reopening of collapsed alveoli. A series of clinical studies have confirmed benefits of RM on oxygenation, reduction of intrapulmonary shunt, ventilation mechanics, and a small number of studies have also demonstrated its beneficial effect on survival. There are many strategies for RM application and current recommendation is a stepwise recruitment maneuver. Due its possible adverse effects on ventilation and other side effects, such as hemodynamic instability, individual approach is advised and implementation in patients responding to its application, which are called responders. Despite the fact that the implementation of RM has a physiological basis and has a number of proven beneficial clinical effects, its application is subject to numerous discussions. On the contrary, recent, randomized, clinical study, the ART study, has even proved the risk of RM in patients with ARDS. Regardless of the large number of limitations and disadvantages observed in the study, the ART study has prompted further discussions of the utility of the application of the "open lung" concept and RM. Obviously, further clinical studies are needed to fully assess RM's benefits and risks and to conclude the discussion in this extremely important area of intensive medicine.

Keywords: „open lung“ concept, recruitment maneuver, PEEP, responders, ART trial

8. Literatura

1. Rad D. Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet Vlasta Klarić. 2018;
2. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1106–15.
3. Clement KC, Courtney S, Dargaville PA, Heulitt M, Khemani RG, Newth CJL, et al. Respiratory mechanics in the mechanically ventilated patient. *Pediatr Neonatal Mech Vent From Basics to Clin Pract*. 2015;293–371.
4. Grinnan DC, Truwit JD. Clinical review: Respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Crit Care*. 2005;9(5):472–84.
5. Guldner A, Spieth PM, Canet J, Pelosi P, Serpa Neto A, Hemmes SNT, et al. Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications. *Anesthesiology*. 2015;123(3):692–713.
6. P. P, M. A, D. F, G. C, C. G, P. C. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *New Trends. Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2000;66(12):875–82. Available from:<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=33445819>
7. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017;196(7):822–33. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201612-2495CI>

8. Linares-Perdomo O, East TD, Brower R, Morris AH. Standardizing predicted body weight equations for mechanical ventilation tidal volume settings. *Chest*. 2015;148(1):73–8.
9. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* [Internet]. 2017;118(3):317–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex002>
10. Davies JD, Senussi MH, Mireles-Cabodevila E. Should A Tidal Volume of 6 mL/kg Be Used in All Patients? *Respir Care*. 2016;61(6):774–90.
11. Francis D Sheski M. Official reprint from UpToDate ® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Medical thoracoscopy :Equipment, procedure, and complications. 2018;v(table 3):17–9.
12. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G, Rapetti F, Romitti F, Tonetti T, et al. Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Ann Transl Med*. 2017;5(14):288.
13. Pillay J. Lung recruitment and titrated PEEP in moderate to severe ARDS. *Netherlands J Crit Care*. 2018;26(2):81–2.
14. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care*. 2015;60(11):1688–704.
15. Van Der Zee P, Gommers D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS. *Crit Care*. 2019;23(1):1–7.
16. Constantin JM, Cayot S, Futier E, Bazin JE. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Reanimation*. 2004;13(1):29–36.
17. Godet T, Constantin JM, Jaber S, Futier E. How to monitor a recruitment maneuver at

- the bedside. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):253–8.
18. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, et al. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(12):2378–84.
 19. Kallet RH, Lipnick MS. Is there still a role for alveolar recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome? *J Thorac Dis*. 2018;10(1):85–90.
 20. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002;96(4):795–802.
 21. Santos RS. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med*. 2015;4(4):278.
 22. Pelosi P, de Abreu MG, Rocco PRM. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2010;14(2):210.
 23. Nguyen A. Use of Recruitment Maneuvers in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dimens Crit Care Nurs*. 2018;37(3):135–43.
 24. &NA; Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Surv Anesthesiol*. 2008;52(6):272–3.
 25. Meade MO, Cook DJ, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes , Recruitment Maneuvers , and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury. *JAMA [Internet]*. 2014;299(6):637–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270352>
 26. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, De Moraes Paisani D, Damiani LP,

Guimarães HP, et al. Effect of lung recruitment and titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome - A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;318(14):1335–45.

27. Villar J, Suárez-Sipmann F, Kacmarek RM. Should the ART trial change our practice? J Thorac Dis. 2017;9(12):4871–7.

9. Životopis

Boris Čiča rođen je 31. kolovoza 1993. godine u Slavonskom Brodu. Pohađao je Osnovnu školu Vjekoslav Klaić u Garčinu, a zatim Gimnaziju Matija Mesić u Slavonskom Brodu u razdoblju od 2008. do 2012. godine. 2012. godine upisuje studij Prehrambene tehnologije na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu koji nakon završene prve godine prekida radi upisa na studij Medicine na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Rijeci 2013. godine. Od 2. godine studija član je studentske udruge Croomsic. Dobitnik je Dekanove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2016./2017., a 2018. godine sudjeluje na studentskom kongresu hitne medicine u Rijeci kao pasivni član. U akademskoj godini 2017./2018. s drugim studentima i pod mentorstvom doc.dr.sc.Ivane Mikolašević dr.med. priključuje se projektu probira na hepatitis C u Primorsko-Goranskoj i Istarskoj županiji. Aktivno se služi engleskim jezikom.