

# Specifičnosti strojne ventilacije u bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom

---

**Hrastić, Vedran**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:184:363924>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-17**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

Vedran Hrastić

SPECIFIČNOSTI STROJNE VENTILACIJE U BOLESNIKA S AKUTNIM  
RESPIRACIJSKIM DISTRES SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

Vedran Hrastić

SPECIFIČNOSTI STROJNE VENTILACIJE U BOLESNIKA S AKUTNIM  
RESPIRACIJSKIM DISTRES SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je

dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_ pred

povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
2. doc. dr. sc. Janja Tarčuković, dr. med.
3. doc. dr. sc. Igor Barković, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 2 slike, 4 tablice, 44 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA/POSVETA**

Za diplomski rad, velika zahvala mojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med, na uloženom vremenu, radu i trudu, i prenesenom znanju.

Posebno hvala mojoj obitelji, na razumijevanju i bezuvjetnoj podršci, te hvala svim prijateljima i kolegama koji su mi fakultetsko razdoblje učinili nezaboravnim dijelom života.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
3.1 Akutni respiracijski distres sindrom.....	2
3.1.1. Epidemiologija.....	2
3.1.2. Patofiziologija .....	3
3.1.3. Etiologija.....	5
3.1.4. Klinička slika i tijek bolesti .....	6
3.1.5. Dijagnoza .....	7
3.1.6. Liječenje.....	8
3.2. Specifičnosti strojne strojne ventilacije u bolesnika s ARDS-om .....	9
3.2.1. LTVV (eng. low tidal volume ventilation).....	10
3.2.1.1. Početna primjena LTVV .....	11
3.2.1.1. Nuspojave LTVV-a .....	13
3.2.1.2. Praćenje i naknadna podešavanja postavki LTVV-a .....	14
3.2.2. Refraktorni bolesnici .....	16
3.2.2.1 Ventilacija potrbuške (eng. prone ventilation).....	17
3.2.2.2. Ventilacijske strategije za makimiziranje alveolarnog regrutiranja (Rekrutment postupci u bolesnika s ARDSom).....	19
3.2.2.2.1. Manevri angažiranja.....	19
3.2.2.2.2. Ventilacija otvorenih pluća (eng. OLV – open lung ventilation) .....	20
3.2.2.2.3. Visoki PEEP (eng. <i>high PEEP</i> ) .....	21
3.2.2.2.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija (eng. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> - ECMO) .....	22
4. RASPRAVA.....	24

<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>24</b>
<b>6. SAŽETAK .....</b>	<b>26</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>27</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>28</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ARDS (eng. acute respiratory distress syndrome) – akutni respiracijski distress sindrom

CPAP (eng. continuous positive airway pressure) – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

CT (eng. *computerized tomography*) – kompjuterizirana tomografija

FiO<sub>2</sub> – udio kisika u udahnutoj smjesi plinova

IRV (eng. *inverse ratio ventilation*) – inverzna ventilacija

LPV (eng. *lung protective ventilation*) – zaštitna ventilacija pluća

LTVV (eng. *low tidal wave ventilation*) - ventilacija niskim respiracijskim volumenom

NIV (eng. *non-invasive ventilation*) – neinvazivna ventilacija

OLV (eng. *open lung ventilation*) – ventilacija otvorenih pluća

PaO<sub>2</sub> – alveolarni parcijalni tlak kisika

PEEP (eng. *positive end-expiratory pressure*) – pozitivan tlak na kraju izdisaja

Pplat – tlak platoa



## 1. UVOD

Američki liječnik *Ashbaugh* i njegovi suradnici su 1967. godine prvi put opisali 12 bolesnika koji su se prezentirali s tahipnejom, refrakcijskom hipoksemijom i difuznim zasjenjenjima na radiogramu grudnih organa nakon infekcije ili traume. Biopsijom plućnog parenhima na šest od sedam preminulih bolesnika, pronađene su upadljive hijaline membrane, koje se ranije smatralo specifičnima samo za respiracijski distres sindrom novorođenčeta. Zbog toga je predložen pojam adultni (kasnije promijenjen u akutni) sindrom respiracijskog distresa.

Od tada pa sve do danas, ostvaren je značajan napredak u sprečavanju bolesti i liječenju bolesnika koji boluju od akutnog respiracijskog distresnog sindroma (ARDS), uz smanjenje stope incidencija i smrtnosti, prije svega zahvaljujući primjeni zaštitne strojne ventilacije pluća. Unatoč svemu, ARDS i dalje predstavlja relativno čest i ozbiljan problem. Heterogenost kliničke slike, različita etiologija i odgovor na terapiju kod bolesnika s ARDS-om predstavljaju velik izazov za liječnike u pružanju besprijekorne potpore i otkrivanju novih terapijskih pristupa (1).

## **2. SVRHA RADA**

U početku, liječenje ARDS-a temeljilo se na primjeni strojne ventilacije kako bi se održalo disanje bolesnika. Međutim, ova metoda je povezana s nizom nuspojava i može dovesti do daljnjeg oštećenja pluća. Uspješnost terapije strojnom ventilacijom ovisi o stanju bolesnika, težini bolesti i mogućnosti ustanove u kojoj se bolesnik s ARDS-om liječi. Stoga je važno istražiti različite pristupe strojnoj ventilaciji, uključujući strategije za optimizaciju protoka zraka, tlaka i volumena u respiracijskom ciklusu u svrhu smanjenja rizika od nuspojava.

Svrha ovog rada je prikazati sažet pregled najnovije literature o različitim metodama strojne ventilacije u liječenju bolesnika s ARDS-om.

## **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

### **3.1 Akutni respiracijski distress sindrom**

#### **3.1.1. Epidemiologija**

Od kad je prvi put opisan 1967. godine ARDS je prepoznatljiv kao veliki klinički problem u cijelom svijetu, koji uzrokuje visoku stopu pobola i smrtnosti. Incidencija bolesnika s ARDS-om u Europi je od 1 do 75 na 100 000 bolesnika, koji se liječe u jedinicama intenzivne medicine (2). U jedinicama intenzivne medicine, otprilike 10-15% primljenih bolesnika i do 23% bolesnika koji su na strojnoj ventilaciji imaju postavljenu dijagnozu ARSD-a. Velika većina bolesnika s ARDS-om zahtjeva strojnu ventilaciju, njih čak 80 % (3).

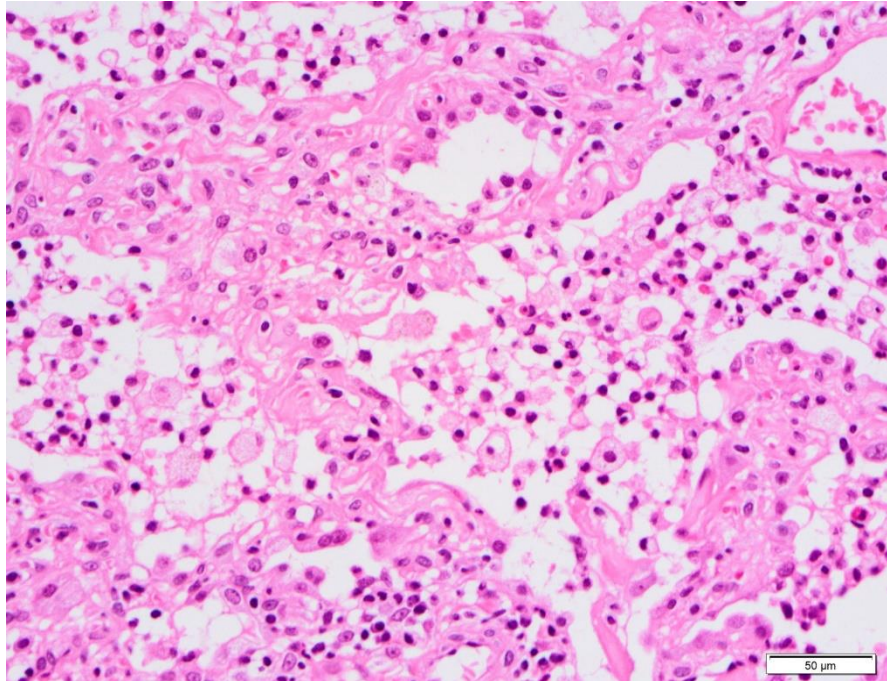
### 3.1.2. Patofiziologija

Zdrava pluća reguliraju kretanje tekućine sa svrhom da zadrže malu količinu intersticijske tekućine i suhe alveole. Plućna ozljeda uzrokuje poremećaj normalne regulacije i dovodi do nakupljanja viška tekućine u intersticiju i alveolama, što dovodi do poremećene izmjene plinova, smanjene popustljivosti pluća i povišenog plućnog arterijskog tlaka.

Normalna funkcija pluća zahtjeva suhe, otvorene alveole u blizini dobro prokrvljenih kapilara. Normalni endotel plućnih kapilara je selektivno propustan i tekućina prolazi kroz membranu pod utjecajem hidrostatskih i onkotskih tlakova, dok serumski proteini ostaju unutar lumena kapilara. U normalnim uvjetima, ravnoteža između hidrostatskih i onkotskih tlakova omogućava prolazak male količine tekućine iz krvnih žila u međustanični prostor. U plućima postoje nekoliko mehanizma koji ne dopuštaju prolazak prevelikih količina tekućine u intersticijski prostor i razvoj plućnog edema. Proteini unutar krvnih žila održavaju razliku u koncentraciji otopljenih tvari, tj. onkotski gradijent, koji potiče resorpciju tekućine. U intersticijskom prostoru postoji sustav limfnih žila koji može drenirati velike količine tekućine natrag u krvotok. Između alveolarnog epitela postoje čvrste veze koje sprečavaju prolazak tekućine u zračne prostore i održavaju ih suhima (4).

Akutni respiracijski distress sindrom je posljedica alveolarne ozljede koja uzrokuje difuzno alveolarno oštećenje. Kao rezultat toga dolazi do otpuštanja pro-upalnih posrednika (čimbenik tumorske nekroze, TNF, od engl. *tumor necrosis factor alpha*, interleukin-1, interleukin-6) koji dovode neutrofile u pluća, gdje se oni aktiviraju i uzrokuju oštećenje kapilarnog endotela i alveolarnog epitela. Oštećenje kapilarnog endotela omogućuje izlazak proteina iz vaskularnog prostora, čime se gubi onkotski gradijent koji pogoduje reapsorpciji tekućine te ona izlazi u intersticij u velikim količinama i preopterećuje limfni sustav. Povećanje intersticijske tekućine zajedno s oštećenjem alveolarnog epitela uzrokuje ispunjenje zračnih prostora krvavim, proteinskim edemom i ostacima raspadnutih stanica. Stvaraju se hijaline membrane koje oblažu

alveole. Osim toga, gubi se funkcionalni surfaktant, što dovodi do kolapsa alveola. Mikroskopski prikaz pluća u ARDS-u prikazan je na slici 1. Intersticijski prostor je proširen i ispunjen tekućinom. Alveole su obložene hijalinskim naslagama, neke od njih su ispunjene tekućinom, dok su druge kolabirane (4,5).



Slika 1. Mikroskopski prikaz plućnoga tkiva bolesnika s ARDS-om. Bojanje hemalaun-eozin. Povećanje 400 puta (slika preuzeta s <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumordiffusealveolardamage>)

Pluća bolesnika s ARDS-om obično prolaze kroz tri patološka stadija. Stoga, histopatologija koja je povezana s ARDS-om ovisi o stadiju u kojem je uzorak tkiva dobiven. Prva faza je eskudacijska faza koja traje sedam do deset dana i obilježena je difuznim alveolarnim oštećenjem. Difuzno alveolarno oštećenje je nespecifična reakcija pluća na ozljedu različitih etiologija. Obilježeno je intersticijskim edemom, upalnom reakcijom, hiperplazijom stanica tipa II i formiranjem hijalinskih membrana. Nakon eskudacijske faze slijedi fibroproliferacijska faza u kojoj dolazi do povlačenja plućnog edema, pločaste metaplazije

stanica, infiltracije intersticija miofibroblastima i ranim stvaranjem kolagena. Ovaj stadij traje oko dva do tri tjedna. Kod nekih bolesnika dolazi do napredovanja bolesti u fibrotički stadij. Fibrotički stadij karakterizira promjene normalne strukture pluća, stvaranje ožiljaka i cista. Fibroza može biti blaga ili izrazito teška, ovisno o bolesniku.

Plućna ozljeda nosi brojne posljedice koje uključuju poremećaj izmjene plinova, smanjenu plućnu popustljivost i povećanje tlaka u plućnim arterijama. Poremećaj izmjene plinova pojavljuje se zbog nesrazmjera između ventilacije i perfuzije. Fiziološki šant uzrokuje hipoksemiju, dok povećani fiziološki mrtvi prostor otežava eliminaciju ugljičnog dioksida. Smanjeni *compliance* pluća jedna je od glavnih značajki ARDS-a i pojavljuje se kao posljedica krutosti loše prozračenih dijelova pluća, što uzrokuje da čak i mali respiracijski volumeni mogu premašiti plućni inspiracijski kapacitet i uzrokovati dramatični porast tlaka u zračnim putevima. Plućna hipertenzija nastaje zbog hipoksične vazokonstrikcije, oštećenja parenhima, kolapsa zračnih puteva i drugih čimbenika (6).

### **3.1.3. Etiologija**

Akutni respiracijski distress sindrom povezan je sa širokim spektrom rizičnih čimbenika i etiologija te je do sada opisano više od šezdeset mogućih uzroka. Jedan od mogućih uzroka mogu biti izravne plućne ozljede koje utječu izravno na pluća. To su ozljede poput ozljede prsnog koša (bilateralna kontuzija pluća), aspiracija kemijskih tvari ili stranog tijela, inhalacije dima ili drugih štetnih plinova. Infekcijska upala pluća, uključujući i COVID-19 infekciju također može biti jedan od uzroka ARDS-a. Indirektne ozljede su ozljede koje ne utječu direktno na pluća već izazivaju sustavnu upalu koja može dovesti do oštećenja pluća. Primjeri ovih ozljeda uključuju sepsu, koja je ujedno i najčešći uzročnik ARDS-a, u otprilike 40% bolesnika. Upala gušterače, višestruki prijelomi, masne embolije nakon prijeloma dugih kostiju, opekline i masovne transfuzije krvnih pripravaka također mogu biti neizravni uzroci

ozljede pluća. Dugotrajna primjena strojne ventilacije može dovesti do oštećenja pluća i razvoja ARDS-a, osobito ako se ne koristi adekvatna strategija ventilacije.

Od rizičnih čimbenika u razvoju ARDS-a značajnu ulogu imaju uznapredovala dob, ženski spol, pušenje i konzumacija alkohola (7,8).

#### **3.1.4. Klinička slika i tijek bolesti**

Simptomi ARDS-a javljaju se unutar 6 do 27 sati od prvobitnog događaja koji je uzrokovao nastanak respiracijskog distresa. Glavna značajka ARDS-a je razvoj bilateralnih infiltrata u plućima na radiogramu grudnih organa, zajedno s teškom hipoksemijom koja ne reagira na terapiju kisikom (7,9).

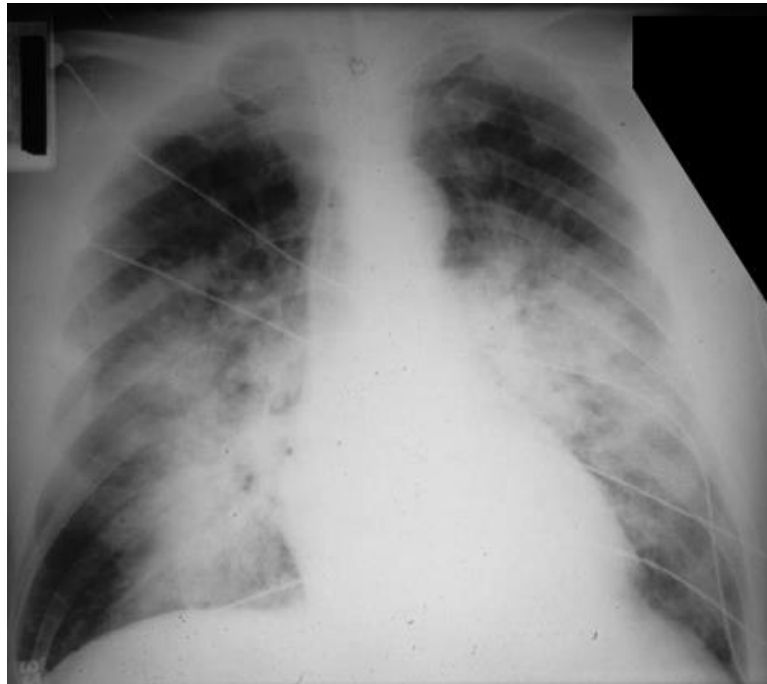
Početni simptomi ARDS-a često su nespecifični i mogu uključivati vrućicu, kašalj i nedostatak daha. Međutim, kako se stanje pogoršava, bolesnici obično razvijaju tešku dispneju, tahipneju i respiracijski distres, s brzim i plitkim uzorkom disanja. Ponekad bolesnici mogu osjetiti bol ili nelagodu u prsima zbog povećanog rada disanja i naprezanja pomoćne dišne muskulature.

Kod fizičkog pregleda, bolesnici s ARDS-om mogu imati tahikardiju, hipotenziju i perifernu cijanozu. Pregled pluća može otkriti difuzne krepitacije prilikom auskultacije, kao i slabije čujne šumove disanja. Analizom arterijske krvi može se utvrditi hipoksemija koju često prati akutna respiracijska alkalozna. Bolesnici mogu pokazivati znakove respiracijskog zatajenja, poput poremećaja mentalnog stanja, zbunjenosti ili agitacije, zbog nedovoljne opskrbe mozga kisikom (10).

### 3.1.5. Dijagnoza

Dijagnoza ARDS-a postavlja se klinički te, iako vrlo rijetko, dijagnoza se može postaviti i biopsijom pluća i histopatološkom analizom, što je uglavnom rezervirano za specifične bolesnike u kojima je dijagnoza nejasna. Simptomi ARDS-a veoma su slični simptomima kardiogenog plućnog edema te je za postavljanje dijagnoze ARDS-a potrebno prvo isključiti zatajenje lijeve strane srca. Dijagnoza se postavlja pomoću Berlinske definicije, prema kojoj mora biti zadovoljeno nekoliko kriterija za postavljanje dijagnoze. Simptomi dišnih puteva moraju početi unutar tjedan dana od inicijalnog potencirajućeg događaja koji je prethodio ARDS-u. Na radiogramu grudnih organa ili snimci kompjuterizirane tomografije, moraju biti prisutna obostrana plućna zasjenjenja koja su rezultat plućnog edema i atelektaze. Dijagnoza ARDS-a može se potvrditi samo kada nema dokaza da je respiracijsko zatajenje uzrokovano kardiogenim plućnom edemom, kao posljedicom srčanog zastoja. Također, kardiogeni pulmonarni edem mora se isključiti transtorakalnim ultrazvukom srca i pluća. Analizom arterijske krvi u bolesnika s ARDS-om mora biti prisutna smanjena oksigenacija krvi, odnosno hipoksemija, koja je definirana omjerom parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcijom kisika u udahnutom zraku -  $PaO_2/FiO_2$ . Ovisno o težini hipoksemije, ARDS se može kategorizirati kao blagi ARDS -  $PaO_2/FiO_2$  201-300 mm Hg, umjereni ARDS -  $PaO_2/FiO_2$  101-200 mm Hg i teški ARDS -  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  mm Hg (11,12).

Slikovna dijagnostika ARDS-a vrši se najčešće pomoću radiograma grudnih organa ili snimkom kompjuterizirane tomografije. Zasjenjenja na plućima su obostrana, difuzna, nehomogena i nepravilnih rubova te mogu zahvaćati bilo koji dio pluća, kao što se vidi na slici broj 2. Sjena srca trebala ne bi smjela biti uvećana, što bi nam govorilo u prilog srčanom zatajenju i kardiogenom plućnom edemu (13).



Slika 2. Rendgenološki prikaz grudnih organa u bolesnika s ARDS-om (slika preuzeta s Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults - UpToDate)

### 3.1.6. Liječenje

Akutni respiracijski distres sindrom je stanje koje zahtijeva liječenje u jedinicama intenzivne medicine. Prvi korak u liječenju bolesnika s ARDS-om uključuje pronalaženje i liječenje temeljnog uzroka. To može podrazumijevati liječenje infekcije, zbrinjavanje traume ili ozljede, ili liječenje stanja kao što su upala gušterače ili sepsa. Vrlo je važno što prije zbrinuti osnovni uzrok kako bi se spriječilo daljnje oštećenje pluća.



Za sada ciljana terapija za ARDS ne postoji te se liječenje sastoji uglavnom od potpornih mjera. Na prvom mjestu je terapija kisikom. Kisik se može dostaviti putem strojne ventilacije, koja uključuje upotrebu ventilatora, koji stvara pozitivni tlak pomoću kojeg dostavlja kisik u pluća. Međutim, strojna ventilacija može dodatno oštetiti pluća ako se ne regulira pravilno. Radi smanjenja rizika od oštećenja pluća, preporučuje se uporaba nižih respiracijskih volumena i pozitivnog tlaka na kraju izdisaja.

U liječenju ARDS-a također se koristi farmakološka terapija. Kortikosteroidi se mogu koristiti u vidu smanjenja upale i poboljšanja funkcije pluća. Međutim, uporaba kortikosterioda u ARDS-u ostaje kontroverzna zbog njihovih mogućih nepoželjnih učinaka. Ostali lijekovi, poput neuromuskularnih blokatora, sedativa i analgetika mogu se koristiti kako bi se poboljšala udobnost bolesnika i smanjio napor disanja. Osim farmakoterapije, pravilna prehrana i hidracija bolesnika omogućava brži oporavak.

Rano prepoznavanje ključno je za poboljšanje ishoda u bolesnika s ARDS-om. Važno je da liječnici budu svjesni dijagnostičkih kriterija za ARDS, te da ga razmatraju kao moguću dijagnozu u bolesnika s respiracijskim distresom i hipoksemijom (14, 15).

### **3.2. Specifičnosti strojne ventilacije u bolesnika s ARDS-om**

Od prve definicije ARDS-a 1967. godine, koristili su se brojni pristupi kontroli i liječenju sindroma. Unatoč više od 50 godina istraživanja, nijedan pristup liječenju do sada nije orijentiran prema patofiziološkom mehanizmu koji rezultira akutnim respiracijskim zatajenjem, već je liječenje potpuno, koje zajedno sa strojnom ventilacijom predstavlja osnovu liječenja bolesnika s ARDS-om. Jedno od najvažnijih saznanja je bilo to da strojna ventilacija, iako je kritična za preživljavanje bolesnika a ARDS-om, može biti i štetna i uzrokovati ozljedu pluća izazvanom ventilatorom. Brojna istraživanja, testiranja i napredak tehnologije omogućili su zaštitnu ventilaciju pluća (eng. LPV – lung protective ventilation), gdje se korištenjem niskih

udisajnih volumena i tlakova u dišnim putevima ublažava ozljeda pluća izazvane ventilatorom, i danas se smatra glavnim osloncem liječenja bolesnika s ARDS-om (16, 17).

Bolesnici s blagim ARDS-om i lakšim stupnjem hipoksije, koji su hemodinamički stabilni i nisu u neposrednoj životnoj opasnosti, mogu započeti oksigenoterapiju putem neinvazivne ventilacije (NIV, eng. non-invasive ventilation). Neinvazivna ventilacija se vrši putem maske, nosnih kanila ili kacige, bez upotrebe endotrahealne cijevi. Ako se bolesnika odluči liječiti neinvazivnom ventilacijom, potrebno je vršiti česte kontrole i imati nizak prag za intubaciju. Međutim većina bolesnika s ARDS-om, posebno oni s umjerenim do teškim oblikom, zahtijeva invazivnu strojnu ventilaciju. Invazivna strojna ventilacija medicinski je postupak koji uključuje umjetno disanje kroz endotrahealnu cijev, koja se postavlja kroz bolesnikova usta, nos ili traheostomu i vodi do pluća. Strojni ventilator dostavlja zrak u pluća pomoću pozitivnog tlaka. To znači da se zrak dostavlja u pluća pod tlakom većim od atmosferskog tlaka. Pozitivan tlak pomaže u osiguravanju dovoljne količine kisika i uklanjanju ugljičnog dioksida iz krvi. Ventilator se može programirati za isporuku različitih razina tlaka i volumena, ovisno o potrebama bolesnika. Invazivna strojna ventilacija se obično primjenjuje u kritičnim stanjima kada bolesnici nisu u stanju samostalno disati ili kada je njihova sposobnost disanja jako oslabljena, kao što je u slučaju ARDS-a (16, 17).

### **3.2.1. LTVV (eng. low tidal volume ventilation)**

Za bolesnike oboljele od ARDS-a, preporučuje se ventilacija niskim respiracijskim volumenom (od engl. LTVV – *low tidal volume ventilation*), poznata kao i zaštitna ventilacija pluća (od engl. LPV – *lung protective ventilation*), gdje je respiracijski volumen 4-8 mL/kg tjelesne težine. LTVV tipično se izvodi koristeći eng. *volume-limited assist control mode*, s platom tlaka zraka u zračnim putevima ( $P_{plat} \leq 30$  cm H<sub>2</sub>O) i isporučivanjem PEEP-a (od engl. *positive end-expiratory pressure* – pozitivan tlak na kraju izdisaja). Ovaj pristup temelji se na

nekoliko meta-analiza i randomiziranih studija koje naglašavaju smanjenje stope smrtnosti kod korištenja LTVV-a u bolesnika s ARDS-om. Budući da je volumen prozračenih pluća smanjen u bolesnika s ARDS-om, čak i normalni respiracijski volumen isporučen uz tlakove koji se smatraju sigurnim za zdrava pluća, može izazvati regionalnu preraširenost alveola (engl. *regional overdistension*) ili takozvanu volumnu traumu, koja dalje aktivira i ozljeđuje alveolarni epitel i pojačava upalu. Ponavljajuće otvaranje i zatvaranje dijelova pluća (*atelectrauma*) pojačava regionalno naprezanje pluća i denaturira surfaktant. Konačno, epitelna i endotelna ozljeda rezultira translokacijom proupalnih posrednika i bakterijskih produkata što dovodi do pogoršanja sustavne upale (biotraume) (14).

Iako postoje snažni dokazi koji podupiru LTVV, kliničari ga nedovoljno koriste, vjerojatno razlogom jer ARDS u nekih bolesnika i dalje ostaje neprepoznat. Multicentrična međunarodna prospektivna kohortna studija iz 2016., prikazala je da na 3022 oboljelih od ARDS-a, samo kod 60% njih je prepoznat, a manje od dvije trećine bolesnika s ARDS-om je primilo respiracijski volumen  $\leq 8$  mL/kg (18). Podaci objavljeni 2021. godine nisu bili ništa više ohrabrujući, gdje je samo 31.4% bolesnika od skoro 2500 njih primilo zaštitnu ventilaciju pluća definiranu s platom tlaka zraka u zračnim prostorima manjim od 30 cm H<sub>2</sub>O i respiracijskim volumenom  $< 6.5$  cc/kg po kilogramu tjelesne mase (19).

### **3.2.1.1. Početna primjena LTVV**

Dok se praksa razlikuje među kliničarima, većina stručnjaka pridržava se strategije LTVV-a koristeći modus ventilacije ograničen volumenom (eng. *volume-limited mode*). U ovom modusu rada ventilator isporučuje unaprijed određeni volumen zraka sa svakim udahom, bez obzira na tlak koji je potreban da se taj volumen postigne. Tlak koji je potreban da bi se isporučio unaprijed određeni volumen može varirati sa svakim udahom ovisno o popustljivosti

pluća i otporu u dišnim putevima bolesnika. Ventilator će prilagoditi protok i trajanje udaha kako bi se postigao unaprijed određeni volumen.

Modus ventilacije ograničen tlakom (eng. *pressure-limited mode*) koji dostavlja stabilan tlak u dišne puteve, vrlo je dobra alternativa, sve dok su respiracijski volumeni u primjerenim granicama. U oba modusa rada, ventilator se može podesiti da isporučuje udisaje u željenoj frekvenciji, s određenim respiracijskim volumenom, omjerom inspiririja/ekspiririja, kao i drugim parametrima ovisno o potrebama bolesnika. Također preporučuje se potpuna respiracijska potpora (eng. *assist-control*), umjesto djelomične potpore (npr. sinkronizirana intermitentna zadana ventilacija; SIMV, od engl. *synchronized intermittent mandatory ventilation*).

Respiracijski volumen u LTVV-u inicijalno se najčešće postavlja na 6 ml/kg, a frekvencija disanja se namješta tako da zadovoljava bolesnikove potrebe za minutnom ventilacijom, pod uvjetom da je <35 udisaja u minuti (najčešće između 14-22 udisaja/minuti) (20). Tjelesna masa, odnosno PBW (od engl. *predicted body weight* – predviđena tjelesna težina), izračunava se prema sljedećim jednadžbama:

- za žene:  $PBW \text{ (kg)} = 45.5 + 0.91 \times (\text{visina [cm]} - 152.4)$ ,
- za muškarce:  $PBW \text{ (kg)} = 50 + 0.91 \times (\text{visina [cm]} - 152.4)$ .

Cilj primijenjenog PEEP-a u bolesnika s ARDS-om je maksimalno povećati i održati alveolarnu regrutaciju te samim time poboljšati oksigenaciju i smanjiti toksični učinak kisika. PEEP ili vršni tlak na kraju ekspiririja u alveolama normalno odgovara atmosferskom tlaku, međutim kad postoji opstrukcija dišnih puteva ili ograničeno strujanje zraka postaje pozitivan u odnosu na atmosferski. Taj tlak se naziva intrinzični ili auto PEEP te ga se treba razlikovati od vanjskog, terapijskog PEEP-a koji se postiže podešavanjem strojnog ventilatora ili postavljanjem maske s pozitivnim tlakom kroz cijeli respiracijski ciklus. Iako optimalan pristup postavljanju primijenjenog PEEP-a i  $FiO_2$  (udio kisika u udahutoj smjesi plinova) nije uspostavljen, obično postavljamo PEEP na 5 cm  $H_2O$  i  $FiO_2$  na 1 na početku strojne ventilacije.

Ako bolesnikova oksigenacija to dopušta, FiO<sub>2</sub> se smanjuje tijekom sljedećih nekoliko sati. Razumni ciljevi oksigenacije tijekom LTVV- jesu kada je arterijska napetost kisika (PaO<sub>2</sub>) između 55 i 80 mmHg (7,3-10,6 kPa) ili zasićenje hemoglobina kisikom (spO<sub>2</sub>) između 88 i 95%. (20,21). Daljnje prilagodbe PEEP-a i FiO<sub>2</sub> se dalje vrše prema strategiji navedenoj u ARDS Network LTVV studiji, kako je prikazano u tablici 1 (20).

Tablica 1: Kombinacije FiO<sub>2</sub> i PEEP-a kako bi se postigla ciljna oksigenacija

Kombinacije FiO <sub>2</sub> /PEEP za postizanje ciljne oksigenacije								
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
<b>PEEP</b>	5	5-8	8-10	10	10-14	14	14-18	18-24

Rana primjena i pridržavanje LTVV-a poboljšava stopu smrtnosti, kao i ostale klinički važne ishode u bolesnika s ARDS-om. U usporedbi s konvencionalnom strojnom ventilacijom (početni respiracijski volumen 12 mL/kg), bolesnici s ARDS-om koji su ventilirani LTVV-om imali su manju stopu smrtnosti (31% naspram 40%), i više dana bez ventilatora (manje dana ovisni o mehaničkoj ventilaciji) (engl. *ventilator-free days*): 12 nasuprot 10 (21,22).

### 3.2.1.1. Nuspojave LTVV-a

Iako bolesnici veoma dobro toleriraju LTVV, nuspojave postoje, kao što su permisivna hiperkapnija, prekomjerna sedacija i nakupljanje daha (eng. *breath stacking* ili *double triggering*). Permisivna hiperkapnija, odnosno hiperkapnijska respiracijska acidoza (pH<7,35) je očekivana i uglavnom je bolesnici dobro podnose. LTVV može zahtijevati hiperkapnijsku ventilaciju, ventilacijsku strategiju koja dopušta alveolarnu hipoventilaciju s ciljem da se zadrži niski alveolarni tlak i smanje komplikacije alveolarne distenzije (23). Poremećaj rada disanja i neusklađenost bolesnika i ventilatora mogu se povećati kada su respiracijski volumeni manji

od 7 mL/kg. Takva neusklađenost može zahtijevati povećanu sedaciju bolesnika (24). Intrinzični PEEP također je jedna od manifestacija neusklađenosti koja se može pojaviti unatoč dubokoj sedaciji. Epizodna isporuka viših respiracijskih volumena može poništiti dobit LTVV-a. Učestalo nakupljanje udisaja može se ublažiti primjenom malo viših respiracijskih volumena, sve dok Pplat ostaje manji od 30 cm H<sub>2</sub>O, ili primjenom dodatne sedacije (25).

### 3.2.1.2. Praćenje i naknadna podešavanja postavki LTVV-a

Nakon početne ventilacije niskog respiracijskog volumena, tijekom sljedećih nekoliko sati prati se bolesnikov odgovor, izmjenu plinova, Pplat, koji se mogu koristiti za daljnje korekcije postavki respiratora. Preporučuje se prilagodba respiracijskih volumena kako bi se osigurala odgovarajuća zaštitna ventilacija pluća i kako bi se mogao procijeniti odgovor u stvarnom vremenu. Respiracijski volumeni (Vt) podešava se s obzirom na Pplat, a cilj je da se on održi ≤30 cm H<sub>2</sub>O. S obzirom na promjenu stanja bolesnika, Vt se može mijenjati prema smjernicama navedenim u tablici 2 (20).

Tablica 2 Smjernice za podešavanje postavki ventilatora

<b>Naknadna podešavanja respistacijskog volumena</b>
Cilj Pplat ≤ 30 cm H <sub>2</sub> O
Provjeravati plato inspiratornog tlaka sa 0.5 sekundi inspiratorne pauze najmanje svakih 4 sata i nakon svake promjene PEEP-a ili respiratornog volumena.
Ako je Pplat > 30 cm H <sub>2</sub> O, smanjiti respiracijski volumen za 1 mL/kg do najmanje 5 ili ako je potrebno 4 mL/kg PBW

Ako je Pplat < 25 cm H<sub>2</sub>O i respiracijski volumen <6mL/kg, povećati respiracijski volumen za 1 mL/kg PBW sve dok Pplat ne bude > 25 cm H<sub>2</sub>O ili respiracijski volumen = 6 mL/kg

Ako dolazi do nakupljanja daha (breath stacking) ili se pojavi teška dispneja, respiracijski volumen se može podići na 7 do 8 mL/kg PBW ako Pplat ostane ≤30 cm H<sub>2</sub>O

Stanje većine bolesnika poboljšava se primjenom LTVV-a te bi se trebalo nastojati smanjiti neke od postavki respiratora, uključujući FiO<sub>2</sub> i PEEP, i prebaciti na djelomičnu respiracijsku potporu (asistirano disanje) ili, ako bolesnik tolerira, kompletno spontani rad disanja (26).

Većina bolesnika pokazuje poboljšanje stanje nakon primjene LTVV-a. Međutim, neki bolesnici ne toleriraju ovu metodu, te može doći do asinkronije, povišenja tlakova u dišnim putevima (npr. visoki Pplat ≥30 cm H<sub>2</sub>O) ili pogoršanja hipoksemije. Tada je potrebno pronaći uzrok neuspješne terapije LTVV-om, koji može biti različit ovisno o težini ARDS-a, podležućoj etiologiji, komplikacijama i komorbiditetima.

Postoji nekoliko strategija koje se mogu primijeniti kako bi se poboljšala situacija kod bolesnika s neuspješnom terapijom LTVV-om. Na primjer, terapija usmjerena smanjenju potrošnje kisika može poboljšati saturaciju arterijske krvi koji imaju povećanu potrošnju kisika uzrokovanu anksioznošću, boli, vrućicom ili korištenjem respiracijske muskulature. U takvim slučajevima, sedativi, antipiretici, analgetici ili neuromuskulotorni relaksansi mogu se primijeniti kako bi se smanjila potrošnja kisika. Kod bolesnika koji boluju od kronične opstruktivske plućne bolesti, stanje se može poboljšati agresivnom bronhodilatacijom i kortikosteroidnom terapijom. Kod ARDS-a edem pluća posljedica je povećane vaskularne propusnosti, pa se prekid ili ograničenje unosa tekućine može primijeniti kako bi se poboljšalo

stanje. Važno je isključiti druge moguće komplikacije poput pneumotoraksa, upale pluća povezane s ventilatorom ili plućne embolije prije razmatranja drugih strategija.

Kod bolesnika koji ne odgovaraju na terapiju LTVV također možemo promijeniti postavke ventilatora ili način rada. Za bolesnike koji ne toleriraju volumno-kontrolirani LTVV (npr. ne mogu postići plato tlakova  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O), može se pokušati tlačno-kontrolirani načini ventilacije. U nekih bolesnika, povećanje omjera inspirija:ekspirija (I:E), produljenjem vremena inspirija može se poboljšati oksigenaciju dopuštajući regijama pluća kojima je potrebno više vremena da se otvore i sudjeluju u izmjeni plinova. Kada vrijeme inspirija prelazi vrijeme ekspirija, to je poznato kao ventilacija obrnutim omjerom (engl. IRV – *inverse ratio ventilation*) (27).

Pažljivo praćenje tlakova u dišnim putevima i izmjene plinova potrebno je nakon svake nove terapije ili promjene postavka ventilatora, najčešće unutar jednog do četiri sata, kako bi se brzo identificirali otporni (refraktorni) bolesnici kojima su potrebne dodatne intervencije. Uspješan odgovor na terapiju smatra se kada omjer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> se održi ili poboljša  $\geq 150$  mmHg (28).

### **3.2.2. Refraktorni bolesnici**

Manji udio bolesnika sa ARDS-om, unatoč LTVV-u, potpornim mjerama i promjenama postavka ventilatora i dalje ostaje u hipoksemiji (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 mmHg) ili se dovoljna izmjena plinova ne može održati bez visokih tlakova zračnih puteva (Pplat >30 cm H<sub>2</sub>O) koji kod ovakvih bolesnika nisu dopustivi. Takvi bolesnici teško su bolesni i imaju visoku stopu mortaliteta te zahtijevaju dodatne pomoćne mjere, koje uključuju ventilaciju potrbuške (engl. *prone position*), ventilacija otvorenih pluća (engl. *open lung ventilation*), manevri angažiranja (engl. *recruitment manevraures*), visoki PEEP, farmakoterapija i izvan tjelesna membranska oksigenacija (ECMO, od engl. *extracorporeal membrane oxygenation*). U praksi, izbor je



individualiziran i prilagođen svakom bolesniku i prema nahodađu liječnika, jer nekoliko čimbenika utječe na odabir terapije. To uključuje spremnost i stručnost osoblja, opremljenost bolnice, mogućnost premještaja u stručni centar, težinu i stadij ARDS-a, prateće komorbiditete, komplikacije i druge čimbenike koji određuju prognozu. Većina ovih tretmana brzo pokazuje učinkovitost, unutar nekoliko minuta/sati, tako da u slučaju da neučinkovitosti mogu se brzo pokušati alternativne opcije, prije nego bude prekasno (29).

### **3.2.2.1 .Ventilacija potrbuške (engl. *prone ventilation*)**

Invazivna strojna ventilacija tradicionalno se provodi kada bolesnik leži na leđima. Ventilacija potrbuške izvodi se tako da se bolesnik stavlja u ležeći položaj, na način da leži na trbuhu, i ona se ne smatra tipom strojne ventilacije. Volumno kontrolirani i tlačno kontrolirani načini strojne ventilacije su karakteristični za izvođenje u potrbušnom položaju.

Ventilacija potrbuške mijenja mehaniku i fiziologiju izmjene plinova, čime dosljedno poboljšava oksigenaciju. Za poboljšanje oksigenacije zaslužno je više čimbenika. U položaju potrbuške ublažava se ventralno-dorzalna transpulmonalna razlika tlaka, smanjenjem dorzalne kompresije pluća i poboljšanjem perfuzije, što u konačnici poboljšava izmjenu plinova. U ležećoj poziciji na leđima, transpulmonalni tlakovi u dorzalnom djelu pluća su veći nego u ventralnom, čime je samo proširenje alveola u ventralnom djelu veće, i tada postoji tendencija prenapuhanosti ventralnih alveola, te atelektazi dorzalnih. Ventilacija potrbuške također regrutira (otvara) alveole koje su kolabirale tijekom ventilacije kada bolesnik leži na leđima.

Također, smanjuje se pritisak na pluća od strane srca i dijafragme. Kada bolesnik leži na leđima, srce komprimira medijalno-posteriorni dio plućnog parenhima, a dijafragma posteriorno-kaudalni dio, što dodatno može poticati kolaps pluća i povećati hipoksemiju i ozljedu pluća povezanu s ventilatorom (engl. *ventilator associated lung injury*). Ležeći

potrbuške, srce leži na sternumu, a dijafragma se pomiče kaudalno (pogotovo u pretilih bolesnika) što smanjuje kompresiju na pluća i poboljšava ventilaciju i oksigenaciju (30).

Ranije se smatralo da ležeća ventilacija dopušta preraspodjelu protoka krvi na temelju gravitacijskog gradijenta. Međutim, postoji malo dokaza koji podupiru ovo uvjerenje, a većina studija pokazuje da se obrazac protoka krvi samo neznatno mijenja nakon okretanja u ležeći položaj (31).

Istraživanja su pokazala da kod većine bolesnika s ARDS-om (do 70%) ventilacija potrbuške povećava  $PaO_2$  što omogućuje smanjenje  $FiO_2$  na respiratoru. Među bolesnicima čija se oksigenacija poboljšava tijekom ventilacije potrbuške, neki nastavljaju imati poboljšanu oksigenaciju satima nakon što se vrate u položaj na leđa, a mnogima se ona poboljšava svaki put kad se ponovi ventilacija potrbuške (32,33).

Rezultati nekoliko istraživanja su pokazali da ventilacija potrbuške smanjuje smrtnost u bolesnika s umjerenim do teškim ARDS-om (tj.  $PaO_2:FiO_2 < 150$  mmHg) koji se liječe LTVV-om. U meta-analizi šest istraživanja (1108 sudionika), ventilacija potrbuške smanjila je smrtnost za 23% (42,1 u odnosu na 54,7%). Druge meta-analize izvijestile su o sličnim nalazima (34).

Primjena invazivne strojne ventilacije potrbuške slična je onoj koja se primjenjuje kada bolesnik leži na leđima. Za bolesnike s ARDS-om, ovo je tipična strategija koja uključuje niske udisajne volumene i slično kao kod bolesnika s ARDS-om koji se ventiliraju ležeći na leđima, optimalna postavka PEEP-a nije poznata (35).

Optimalno trajanje ventilacije potrbuške nije poznato. Većina studija koristilo je ili češće intervale u kojem je bolesnik bio potrbuške 6-8 sati na dan ili produljenu ventilaciju potrbuške u trajanju 17-20 sati, s vrlo sličnim rezultatima. Vjeruje se da smanjivanje frekvencije okretanja teško bolesnog bolesnika potrbuške smanjuje vjerojatnost pojave komplikacija (36).

### 3.2.2.2. Rekrutment postupci u bolesnika s ARDS-om

Strategije koje ćemo navesti u ovom poglavlju rezervirane su za bolesnike s teškim refraktornim ARDS-om koji nisu kandidati za ventilaciju potrbuške, ili one koji su i dalje hipoksemični unatoč djelomičnom poboljšanju nakon ventilacije potrbuške.

#### 3.2.2.2.1. Rekrutment postupci

Rekrutment postupci predstavljaju kratkotrajnu primjenu visoke razine kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (CPAP, od engl. *continuous positive airway pressure*) ili PEEP-a, kojima je cilj angažirati dijelove pluća koji ne izmjenjuju plinove. Rekrutment postupci mogu se izvesti kao samostalni postupak ili kao dio pristupa otvorenih pluća (engl. *open lung concept*), kada rekrutment prate titrirane razine PEEP-a veće od uobičajenih. Za sad nema dovoljno dokaza koji podupiru rutinsku primjenu postupaka rekrutmenta u bolesnika s ARDS-om. Međutim, mogu se primijeniti kod bolesnika kao pokušaj poboljšanja oksigenacije kod umjerene do teške hipoksemije ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$ ) koji ne odgovaraju na LTVV. (37)

Uobičajeno se primijenuje PEEP koji iznosi od 35 do 40 cm H<sub>2</sub>O, ne više od toga zbog mogućnosti barotraume, osobito ako se primjenjuje kroz duže vrijeme. Iako ne postoji suglasnost o optimalnom trajanju manevra, obično se primjenjuje PEEP u trajanju od 40 sekundi. Izbjegava se regrutiranje u produljenom trajanju (>40 sekundi), budući da se većina alveolarnog regrutiranja dogodi tijekom prvih 10 sekundi. Uglavnom se izvodi samo jedan pokušaj manevra, iako treba se razmotriti ponavljanje ako je odgovor na njega bio djelomičan ili samo privremeno održan.

Većina studija o manevrima regrutiranja izvješćuje o poboljšanju oksigenacije, iako meta-analize ne izvješćuju o uvjerljivim prednostima u pogledu smrtnosti, trajanja hospitalizacije ili učestalosti barotraume.

Najčešći štetni učinci manevra regrutiranja su hipotenzija i desaturacija kisikom. Oni su općenito samoograničavajući i bez ozbiljnih posljedica. Unatoč tome, može postajati određeni rizik od barotraume i srčanog zastoja kada se manevar provodi dulje vrijeme (37,38).

#### **3.2.2.2. Ventilacija otvorenih pluća (OLV, od engl. *open lung ventilation*)**

Ventilacija otvorenih pluća je strategija koja kombinira korištenje ventilacije niskim respiracijskim volumenom (LTVV) zajedno s manevrima rekrutmenta i kasniju titraciju primijenjenog PEEP-a. U teoriji, LTVV ublažuje prekomjerno širenje alveola, dok manevri rekrutmenta dodatno otvaraju zatvorene alveole, a primijenjeni PEEP održava otvorene alveole i minimizira atelektazu. Ovakav pristup trebao bi smanjiti rizik od daljnje plućne ozljede izazvane ventilatorom. Međutim, unatoč poboljšanju oksigenacije, većina istraživanja ne pokazuje značajno smanjenje stope mortaliteta. Neke studije pokazale su moguću štetu, tako da se preporučuje izbjegavati ovaj pristup kao inicijalnu strategiju u bolesnika s ARDS-om, te je ona rezervirana za refraktorne bolesnike. Vrlo je važno kada se primjenjuje OLV, da se prati odgovor oksigenacije bolesnika, kako bi se moglo utvrditi je li prikladno nastaviti ili napustiti ispitivanje OLV-a, koje bi trebalo trajati samo nekoliko sati (preporučuje se 2-6 sati.)

Iako univerzalni protokol za OLV još uvijek nije uspostavljen, preporučuje se da se započne primjenom LTVV-a, a zatim se izvodi rekrutment postupak, na način kao što je navedeno u prijašnjem tekstu. PEEP se zatim titrira s razine koja se koristi za manevar rekrutmenta na višu razinu od ona koja se obično koristi za LTVV. Kriteriji za postavljanje PEEP-a još uvijek nisu jasni, većina stručnjaka koristi objavljeni protokol koji koristi udio udahnutog kisika ( $FiO_2$ ) za određivanje razine PEEP-a. (tablica 3) (39).

Tablica 3. Određivanje PEEP-a prema FiO<sub>2</sub>

Viši PEEP/niži FiO <sub>2</sub>																	
Korak:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	5	8	10	12	14	16	16	16	18	20	20	20	22	22	22	24

Klinička istraživanja pokazuju da OLV poboljšava oksigenaciju, dok su stope mortaliteta dvojbene. Međutim, većina istraživanja ovog pristupa su u osnovi bila pogrešna ili nepotpuna te su potrebna nova, kako bi se otkrile sve prednosti i nedostaci, te kako bi se utvrdile smjernice za ovu vrstu terapije (40, 41).

### 3.2.2.2.3. Visoki PEEP (engl. *high PEEP*)

U bolesnika oboljelih od ARDS-a s teškom hipoksemijom, čije stanje se ne poboljšava korištenjem standardnog LTVV-a, može se primijeniti strategija visokog PEEP, kao što je upotrijebljeno u *ALVEOLI* (29) i *LOVS* istraživanjima koje su pokazale potencijalnu dobit ove strategije (39). Prilikom korištenja ove metode, liječnici trebaju provjeravati poboljšava li se oksigenacija bolesnika ili ne, tako da se strategija visokog PEEP-a može na vrijeme napustiti. Poboljšanja u oksigenaciji događaju se relativno brzo, već u prvih 2-4 sata od primjene.

Smatra se da visoke razine PEEP-a doprinose poboljšanju stanja bolesnika otvarajući kolabirane alveole, što smanjuje prekomjernu distenziju alveola, jer volumen svakog zasebnog respiracijskog udara podijeljen je među više otvorenih alveola. Također se smanjuje i ciklična atelektaza ako alveole ostaju otvorene kroz respiracijski ciklus.

U bolesnika s ARDS-om, meta analize malih randomiziranih studija sugeriraju da korištenje visokog PEEP-a poboljšava oksigenaciju usporedno s niskim PEEP-om. Meta-

analiza iz 2022. godine, koja obuhvaća 18 randomiziranih studija (preko 4500 bolesnika), pokazuje da strategija visokim PEEP-om bez manevra rekrutiranja je povezana s manjim rizikom smrtnosti nego strategija niskim PEEP-om. Međutim, kada uzmemo u obzir sve bolesnike ventilirane u jedinici intenzivne medicine koji su oboljeli od ARDS-a, dokazi pokazuju nejasne rezultate u smislu smanjenja stope smrtnosti kada se koristi visoki PEEP. Međutim, detaljnijim analiziranjem podgrupa koji imaju umjeren do težak ARDS sugerira dobit visokog PEEP-a, što nam govori da kod blagog ARDS-a korištenje visokog PEEP-a nema značajan dobitni učinak (42).

Drugim riječima, bolesnici sa srednje teškim i teškim ARDS-om (omjer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg) pokazali su dobit strojne ventilacije visokim PEEP-om, više dana neovisnih o ventilatoru i smanjenu potrebu za hitnim intervencijama. Primjena visokog PEEP-a kod bolesnika s omjerom  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  većim od 200 mmHg, pokazala je povećanje stope smrtnosti. Osim težine ARDS-a, na učinkovitost utječe i koliki udio pluća se može ponovo regrutirati. Visoki PEEP najbolji učinak ima kod bolesnika s visokim udjelom pluća kojima se mogu ponovno prozračiti nakon kolabiranja (engl. *recruitable lung*), dok s druge strane, kod bolesnika s manjim udjelom pluća koji se može ponovno prozračiti, PEEP izaziva povećanu napetost alveola s rizikom za barotraumu (43).

#### **3.2.2.2.4. Izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO, od engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)**

Izvantjelesna membranska oksigenacija koja se sve više koristi kao spašavajuća terapija za poboljšanje oksigenacije, može biti pogodna za bolesnike s teškim ARDS-om kojima nisu uspjele strategije ventilacije niskim respiracijskim volumenom. ECMO se preporučuje

uglavnom kod bolesnika kojima nije pomoglo ili nisu pogodni za ventilaciju potrbuške i terapiju visokim PEEP-om ili rekrutment postupke. Rana aplikacija bitna je za uspješno liječenje, stoga, ako centri u kojima se bolesnici liječe nemaju ECMO nužan je što raniji premještaj (44).

Nijedna od ovih terapija nije direktno uspoređena s drugom. Međutim, jedan sustavni pregled i mrežna meta-analiza 25 randomiziranih ispitivanja, istraživali su nekoliko intervencija, uključujući strategiju otvorenih pluća (manevre regrutacije i PEEP), poziciju potrbuške, ECMO, inhaliranje dušičnog oksidula i visoko-frekventnu oscilirajuću ventilaciju. Među ovim intervencijama, samo ventilacija niskim respiracijskim volumenom u poziciji bolesnika potrbuške (u umjereno teškim i teškim ARDS-a) i ECMO su povezani s manjom stopom smrtnosti unutar 28-dana. Stope barotraume su bile više manje slične među navedenim intervencijama (16).

#### **4. RASPRAVA**

Akutni respiracijski distres sindrom je potencijalno po život opasno stanje koje iziskuje pravodobno i adekvatno liječenje. Stopa smrtnosti od ARDS-a se s vremenom smanjila, ali i dalje ostaje visoka krećući se od 35% do 46%. Strojna ventilacija je ključna u liječenju bolesnika s ARDS-om, ali zahtijeva prilagođeni pristup koji uzima u obzir individualne potrebe bolesnika i specifičnosti temeljne bolesti. Preporučuje se korištenje zaštitne strojne ventilacije pluća koja podrazumijeva niske respiracijske volumene i sprečavanje nastanka barotraume. Korištenjem dodatnih metoda kao što su ventilacija potrbuške, rekrutment postupci, ventilacija otvorenih pluća i korištenje visokog PEEP-a dodatno smanjuju stopu smrtnosti i pokazuju posebnu učinkovitost kod bolesnika s teškim ARDS-om koji je refraktoran na standardnu terapiju. Međutim, najčešći uzrok smrti kod bolesnika s ARDS-om je ujedno i uzrok nastanka ARDS-a, kao što su sepsa ili pneumonija. To otvara vrata za daljnja istraživanja koji bi se fokusirali na etiološko liječenje ARDS-a. Postoje brojne bolesti koje se mogu prezentirati slikom ARDS-a uz bilateralne plućne infiltrate, što otežava uspostavljanje dijagnoze te se ARDS dijagnosticira uglavnom isključivanjem drugih bolesti. Poboljšanje dijagnostičkih metoda omogućilo bi brzo prepoznavanje i promptnu terapiju.

#### **5. ZAKLJUČAK**

Akutni respiracijski distres sindrom je teško i po život opasno stanje. Posljednjih godina učestalost bolesti ima tendenciju smanjivanja, najvjerojatnije zbog poboljšanja kvalitete ranog prepoznavanja i liječenja bolesnika sa ARDS-om. Velik doprinos su donijeli novi načini strojne ventilacije, koji su usmjereni na sprečavanje razvitka barotraume i cikličke atelektaze dok u isto vrijeme omogućuju odgovarajuću izmjenu plinova i pokazali su se uspješnijima od tradicionalne strojne ventilacije u bolesnika s ARDS-om. Između njih posebno bi trebalo istaknuti ventilaciju niskim respiracijskim volumenom. Osim ventilacije niskim respiracijskim



volumenom, pozicioniranje bolesnika potrbuške mijenja mehaniku i fiziologiju izmjene plinova, čime dosljedno poboljšava oksigenaciju. Međutim, i dalje se sve ove metode zasnivaju na suportivnom liječenju. Istraživanja na području intenzivnog liječenja trenutno su usredotočena na otkrivanju strategija prevencije razvoja ARDS-a. U suradnji s primarnom zdravstvenom zaštitom i hitnom medicinskom službom, cilj budućih istraživanja je identificirati i liječiti bolesnike s rizikom za razvoj ARDS-a.

## 6. SAŽETAK

Akutni respiracijski distress sindrom je bolest koju karakterizira hipoksično zatajenje disanja, uz difuzno zahvaćanje oba plućna krila. Događaj koji mu prethodi, kao što su sepsa i upala pluća, pokreću patofiziološki proces koji uzrokuje edem pluća poremećajem kapilarnog endotela i plućnog epitela. Dolazi do poremećaja izmjene plinova, smanjene popustljivosti pluća i povećana tlaka u plućnim arterijama. To dovodi do teške hipoksemije koja se očituje progresivnom dispnejom, cijanozom, tahikardijom i tahipnejom. Na grudnom radiogramu vide se obostrana, difuzna i nepravilna zasjenjenja. Postavljanje dijagnoze ARDS-a nam olakšava Berlinska definicija, a prema stupnju hipoksije ARDS se dijeli na blagi, umjereni i teški. Liječenje bolesnika oboljelih od ARDS-a odvija se u jedinicama intenzivne medicine te je bazirano na potpornoj terapiji i primjenom strojne ventilacije. Iako je strojna ventilacija kritična za preživljavanje bolesnika s ARDS-om, ona može biti i šteta i uzrokovati ozljedu pluća izazvanu ventilatorom. Stoga se za takve bolesnike primjenjuje zaštitna ventilacija pluća, poznata kao i ventilacija niskim respiracijskim volumenom. Kod takve vrste ventilacije koriste se niski respiracijski volumeni (4-8 mL/kg), a plato tlaka u zračnim putevima se održava  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O. Ona nam omogućuje odgovarajuću oksigenaciju bolesnika uz sprečavanje barotraume izazvane ventilatorom te otvara zračne puteve i održava ih otvorenim uz pomoć pozitivnog tlaka na kraju izdisaja. Iako većina bolesnika pokazuje zadovoljavajući odgovor na ovakvu vrstu ventilacije, manji udio je i dalje ostaje hipoksičan te takve bolesnike nazivamo refraktornima. Refraktorni bolesnici imaju visoku stopu mortaliteta te zahtijevaju dodatne pomoćne mjere, koje uključuju strojnu ventilaciju potrbuške, ventilaciju otvorenih pluća, rekrutment pluća uz korištenje visokog PEEP-a, farmakoterapija i izvantjelesnu membransku oksigenaciju. Od navedenih, najveću učinkovitost je pokazala ventilacija u položaju bolesnika potrbuške, dok je izvantjelesna membranska oksigenacija spašavajuća terapija za poboljšanje

terapije. Dok ove mjere pružaju dobre rezultate u vidu smanjenja stope smrtnosti, i dalje se traga za etiološkim liječenjem ARDS-a, kao i pravovremeno prepoznavanje i sprječavanje.

## **7. SUMMARY**

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a disease characterized by hypoxic respiratory failure, with diffuse involvement of both lungs. The preceding event, such as sepsis and pneumonia, triggers a pathophysiological process that causes pulmonary edema by disrupting the capillary and pulmonary epithelium. This results in gas exchange abnormalities, reduced lung compliance, and increased pressure in the pulmonary arteries. This leads to severe hypoxemia, which manifests as progressive dyspnea, cyanosis, tachycardia, and tachypnea. On chest radiography, bilateral, diffuse, and irregular opacities are seen. The Berlin definition facilitates the diagnosis of ARDS, and based on the degree of hypoxia, ARDS is classified as mild, moderate, or severe. Treatment and care of ARDS patients are provided in intensive care units, and it is based on supportive therapy. The top priority is oxygen therapy, which is mostly administered via mechanical ventilation. Although mechanical ventilation is critical for the survival of ARDS patients, it can also be harmful and cause ventilator-induced lung injury. Therefore, protective lung ventilation, known as low tidal volume ventilation, is applied to such patients. This type of ventilation uses low tidal volumes (4-8 mL/kg), and the plateau pressure in the airways is maintained  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O. It allows for adequate oxygenation of the patient while preventing barotrauma caused by the ventilator, opening the airways, and maintaining them open with positive end-expiratory pressure. Although most patients respond satisfactory to this type of ventilation, a smaller proportion remains hypoxic, and these patients are called refractory. Refractory patients have a high mortality rate and require additional supportive measures, including prone positioning, open lung ventilation, recruitment maneuvers, high PEEP utilization, pharmacotherapy, and extracorporeal membrane oxygenation. Of these

measures, prone positioning has shown the greatest efficacy, while extracorporeal membrane oxygenation is a life-saving therapy for improving outcomes. While these measures provide good results in terms of reducing the mortality rate, efforts are still ongoing to identify the etiological treatment of ARDS, as well as timely recognition and prevention of its development.

## **8. LITERATURA**

1. Cutts S, Talboys R, Paspula C, Ail D, Prempe EM, Fanous R. History of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(7): 547–8.
2. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(144): 160116.
3. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10(1): 1–6.
4. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 460–70.
5. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(1): 31–9.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1): 818–24.
7. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(2 Pt 1): 293–301.

8. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1): 3–11.
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999; 116(5): 1347–53.
10. Gragossian A, Siuba MT. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2022; 40(3): 459–72.
11. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2018; 319(7): 698–710.
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23): 2526–33.
13. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999; 116(5): 1347–53.
14. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562–72.
15. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020; 101(12): 730–8.
16. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivanoglou P, Englesakis M, Yamada Y, et al. Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(7): e198116.

17. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ i sur. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(9): 1253–63.
18. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016; 315(8): 788–800.
19. Qadir N, Bartz RR, Cooter ML, Hough CL, Lanspa MJ, Banner-Goodspeed VM, et al. Variation in Early Management Practices in Moderate-to-Severe ARDS in the United States: The Severe ARDS: Generating Evidence Study. *Chest.* 2021; 160(4): 1304–15.
20. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342(18): 1301–8.
21. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2020; 382(11): 999–1008.
22. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(2): CD003844.
23. Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Mekontso Dessap A. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2022; 48(5): 517–34.

24. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009; 151(8): 566–76.
25. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos CP, Krishnan JA, et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. *Crit Care Med.* 2008; 36(11): 3019–23.
26. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(10): 1241–5.
27. Armstrong BW, MacIntyre NR. Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1995; 23(2): 279–85.
28. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 327–36.
29. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351(4): 327–36.
30. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 86(4): 1135–41.
31. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(1): 184–93.

32. Mure M, Martling CR, Lindahl SG. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated in the prone position. *Crit Care Med.* 1997; 25(9): 1539–44.
33. Blanch L, Mancebo J, Perez M, Martinez M, Mas A, Betbese AJ, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1997; 23(10): 1033–9.
34. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(11): CD008095.
35. Beitler JR, Guérin C, Ayzac L, Mancebo J, Bates DM, Malhotra A, et al. PEEP titration during prone positioning for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2015; 19: 436.
36. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(8): 568–73.
37. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(11): 1156–63.
38. Arnal JM, Paquet J, Wysocki M, Demory D, Donati S, Granier I, et al. Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients. *Intensive Care Med.* 2011; 37(10): 1588–94.
39. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6): 637–45.



40. Lu J, Wang X, Chen M, Cheng L, Chen Q, Jiang H, et al. An Open Lung Strategy in the Management of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2017; 48(1): 43–53.
41. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016; 44(1): 32–42.
42. Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(11): 1300–10.
43. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 354(17): 1775–86.
44. Paolone S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Lung Injury in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Review of the Literature. *Clin Nurs Res*. 2017; 26(6): 747–62.

## ŽIVOTOPIS

Vedran Hrastić rođen je 11.11.1997. godine u Čakovcu. Završio je Osnovnu školu „Mursko Središće“, nakon čega upisuje Srednju školu Čakovec, smjer medicinski tehničar. Maturirao je 2017. godine. Akademske godine 2017./2018. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Zadnju, šestu godinu studija, odrađuje u Valenciji u sklopu programa Erasmus. Od 2019. do 2021. godine aktivni je član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska - CroMSIC, kao asistent u Odboru za ljudska prava i mir, u sklopu kojeg je organizirao nekoliko projekata.

Aktivno se služi engleskim, španjolskim i talijanskim jezikom. Završio je Osnovnu glazbenu školu „Miroslav Magdalenić“ u Čakovcu, svirajući gitaru. Tijekom osnovne škole igrao je košarku i bio aktivni član Kulturnog umjetničkog društva „Mura“. Sada se bavi analognom fotografijom.