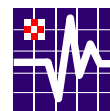




Hrvatski liječnički zbor



**Hrvatsko društvo za
intenzivnu medicinu**

**SMJERNICE ZA AKUTNU RESPIRATORNU POTPORU I MEHANIČKU
VENTILACIJU BOLESNIKA OBOLJELIH OD COVID-19 INFEKCIJE SA RAZVOJEM
SINDROMA AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRESA**

Zagreb, III / 2020.

Sadržaj

Uvod	3
Mehanička ventilacija	4
Dišni put	4
Postavke ventilatora	5
Udio kisika u inspiratornoj smjesi (FIO ₂)	5
Modalitet ventilacije	5
Inspiratorni volumen.....	5
Pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP)	6
Minutna ventilacija, frekvencija ventilacije i duljina trajanja inspirija i ekspirija (I:E).....	7
Plato tlaka i ΔP (driving pressure)	8
Recruitment manevri	8
Ventilacija u pronacijskom položaju	8
Visokofrekventna oscilatorna ventilacija	9
Sedacija i relaksacija	9
Izvantjelesne metode respiratorne potpore	10
Literatura:	12

Uvod

U bolesnika oboljelih od COVID-19 moguć je razvoj teške pneumonije koja rezultira sindromom akutnog respiracijskog distresa (ARDS), koji prema dosada objavljenim podacima varira od 32.8 do 67%^{1,2}.

Akutni respiracijski sindrom definiran je prema Berlinskoj definiciji³ kao akutno hipoksemijsko respiracijsko zatajenje gradirano prema PAO_2/FIO_2 (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi u mmHg i udjela kisika u inspiratornoj smjesi) uz mehaničku ventilaciju sa 5 mbar PEEP (pozitivni tlak na kraju ekspirija) kao:

- blagi ($200 \text{ mm Hg} < PAO_2/FIO_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$)
- umjereni ($100 \text{ mm Hg} < PAO_2/FIO_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$)
- teški ($PAO_2/FIO_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$)

Uz navedene prisutne su još 4 dodatne varijable prisutne u teškom ARDS: radiološki nalaz koji se manifestira kao obostrani mrljasti infiltrati, smanjena statička popustljivost respiratornog sustava ($\leq 40 \text{ mL/mbar}$), potreba za povećanim PEEP ($\geq 10 \text{ mbar}$) i korigirani ekspiratorni minutni volumen $\geq 10 \text{ L/min}$.

Uz liječenje same infekcije te sve nužne mjere prevencije prijenosa bolesti (smjernice dostupne na web adresi Hrvatskog društva za infektivne bolesti: <https://hdib.hr/covid19/>⁴), mehanička ventilacija te drugi adjuvantni respiratorni postupci temelj su intenzivnog liječenja ovih bolesnika.

Mehanička ventilacija

Dišni put

U bolesnika oboljelih od COVID-19 **NE PREPORUČA SE** korištenje neinvazivnih oblika respiratorne potpore koji su se u drugim scenarijima pokazali adekvatnima kao npr:

- suplementacija visokim protocima kisika na nosnu kanilu (engl. high flow nasal oxygen – HFNO)
- korištenje supraglotičkih pomagala za održavanje dišnog puta (npr. laringealne maske ili I-Gel®)
- neinvazivna ventilacija korištenjem maski koje djelomično ili potpuno prekrivaju lice bolesnika (engl. non-invasive ventilation – NIV)

Navedene metode mogu generirati visok protok aerosola unutar dišnog sustava, a obzirom na to da ostvareno brtvljenje (engl. seal) nije toliko pouzdano kao prilikom korištenja manšete na endotrahealnom tubusu (engl. cuff) moguća je diseminacija aerosola u prostor oko bolesnika čime se povećava rizik za prijenos infekcije⁵.

Stoga je **odabrana** metoda održavanja dišnog puta **ENDOTRAHEALNA INTUBACIJA** koja mora biti provedena uz sve mjere zaštite propisane protokolima te preoksigenaciju 100% kisikom na masku (u protocima do 4L/min kako bi se izbjeglo generiranje aerosola), adekvatnu sedaciju i neuromišićnu relaksaciju. Plitka sedacija ili neadekvatna neuromišićna relaksacija mogu rezultirati napinjanjem ili kašljanjem bolesnika tijekom laringoskopije ili intubacije te povećanim rizikom za diseminaciju infektivnog aerosola.

Postavke ventilatora

Udio kisika u inspiratornoj smjesi (FIO₂)

Preporuča se započeti mehaničku ventilaciju uz FIO₂ od 1.0 (100%) do **najniže moguće vrijednosti pri kojoj je periferna saturacija izmjerena pulsnom oksimetrijom (spO₂) > 90%**.

Modalitet ventilacije

Tijekom **inicijalne faze** mehaničke ventilacije **preporuča se korištenje kontroliranih modaliteta ventilacije** uz adekvatnu sedaciju i relaksaciju.

Nije dokazana razlika u ishodu liječenja između korištenja modaliteta kojima je zadana varijabla inspiratorni tlak ili inspiratorni volumen⁶.

Tijekom **kasnije faze** ventilacije ovih bolesnika, nakon poboljšanja kliničkog statusa i uspostavu PaO₂/FIO₂ > 200 mmHg preporuča se korištenje **modaliteta ventilacije koji omogućuju spontane udisaje sa tlačnom potporom** sa ciljem što ranije uspostave spontanog disanja i izbjegavanja atrofije dijafragme⁷.

Inspiratorni volumen

Pulmoprotektivna ventilacija korištenjem manjih respiracijskih volumena u bolesnika oboljelih od ARDS (6 ml/kg ITT vs 12 ml/kg/ITT) faktor je koji doprinosi smanjenju smrtnosti⁸.

Preporuča se korištenje inspiratornih volumena **6 ml/kg/ITT** (idealne tjelesne težine). **Idealna tjelesna težina** računa se prema Devine formuli:

- Muškarci: $50 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg} \times (\text{visina (cm)} - 152)$
- Žene: $45.5 \text{ kg} + 0.9 \text{ kg} (2.0 \text{ lb}) \times (\text{visina (cm)} - 152)$

Ili prema kalkulatoru dostupnom na web adresi: <https://www.mdcalc.com/ideal-body-weight-adjusted-body-weight>

Pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP)

PEEP je jedan od najznačajnijih faktora koji poboljšavaju oksigenaciju i smanjuju vjerojatnost nastanka respiratorom inducirane ozljede pluća (engl. ventilator induced lung injury - VILI). Razina PEEP kojoj treba težiti u mehaničkih ventiliranih bolesnika definirana je kao najniža vrijednost pri kojoj alveole ostaju otvorene tijekom ekspirija čime se smanjuje udio mimotoka (engl. shunt), poboljšava oksigenacija te izbjegava cikličko otvaranje i zatvaranje alveola (atelektotrauma) uz zadržanu hemodinamsku stabilnost bolesnika.

Minimalna vrijednost PEEP iznosi **5 mbar**, a više je načina određivanja optimalnih razina PEEP:

- Izračun gornje i donje točke infleksije iz krivulje tlak volumen na respiratoru (uz pretpostavku konstantnog protoka tijekom inspirija)
- Ezofagealna manometrija i izračun transpulmonalnog tlaka ($P_{tp} = P_{alv} - P_{ip}$)
- Ultrasonografija pluća
- Električna impedancijska tomografija
- Kompjuterizirana tomografija
- ARDSNet PEEP/FiO₂ tablice

Preporuča se korištenje **ARDSNet PEEP/FiO₂** tablica koje iako ne pružaju individualiziranu prilagodbu vrijednosti PEEP svakom bolesniku jednostavne su za korištenje, zadovoljavajućeg ishoda liječenja u odnosu na druge metode izračuna^{9,10}, a znatno smanjuju radno opterećenje liječnika i sestara te umanjuju rizik od širenja infekcije korištenjem dijagnostičke opreme.

Niži PEEP / viši FIO ₂	Namijenjeno bolesnicima sa blagim ARDS (paO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg)														
FIO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0	
PEEP (mbar)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	15	14	16	18	18-21	
Viši PEEP / niži FIO ₂	Namijenjeno bolesnicima sa umjerenim i teškim ARDS (paO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg)														
FIO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8		0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP (mbar)	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20		22	22	22	24

Ciljana spO_2 prema ARDSNet protokolu je između 88-92% te se navedene vrijednosti podešavaju prema tablici do najnižih vrijednosti kojima se ostvaruju zadovoljavajuće vrijednosti.

Minutna ventilacija, frekvencija ventilacije i duljina trajanja inspirija i ekspirija (I:E)

ARDS je prema svojem utjecaju na mehaniku ventilacije dominantno restriktivan poremećaj te se minutni volumen ventilacije ostvaruje povećanom frekvencijom disanja u odnosu na nepatološka stanja.

- Inicijalna frekvencija ventilacije prilagođava se sa ciljem ostvarivanja minutnog volumena ventilacije od **100 ml/kgTT/min**
- Preporuča se startni omjer **I:E = 1:2**. Ukoliko dolazi do pojave dinamičke hiperinflacije (kao posljedice prisustva intrinzičkog PEEP u bolesnika sa opstruktivnim smetnjama ventilacije) može se produljiti vrijeme ekspirija na račun inspirija – uz napomenu da vrijeme trajanja ekspirija nipošto ne smije biti kraće od 3 vremenske konstante respiratornog sustava ($\tau = R \times C$).
- Preporuča se podešavanje frekvencije ventilacije da bi se u plinskim analizama arterijske krvi ostvario **pH 7.3-7.45** te **paCO₂ < 7 kPa**^{9,11}
 - permisivna hiperkapnija, koncept zagovaran u literaturi prema kojem se može tolerirati PaCO₂ do 10 kPa faktor je rizika za razvoja akutnog zatajenja desne klijetke i povećane smrtnosti bolesnika sa ARDS^{11,12} te se **NE PREPORUČA**
- Preporuča se maksimalna **frekvencija ventilacije < 35/min**
- Ukoliko perzistira **respiracijska acidoza** (pH<7.15 uz hiperkapniju) može se povećavati inspiratorni volumen u koracima od 1 ml/kg/ITT

Plato tlaka i ΔP (driving pressure)

Dva parametra od iznimne važnosti u mehaničkoj ventilaciji bolesnika sa ARDS su plato tlaka (P_{plat}) te i ΔP (driving pressure) definiran kao $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$.

P_{plat} je tlak koji ventilator vrši nad alveolama i malim dišnim putevima, a mjeri se na kraju inspirija uz korištenje „inspiratory hold“ postupka koji imaju svi ventilatori novijeg datuma proizvodnje. **Vrijednosti $P_{\text{plat}} < 30$ mbar povezane su sa poboljšanim ishodom liječenja¹³** te je preporuka bolesnika ventilirati poštujući navedena ograničenja.

ΔP je drugi neovisni prognostički faktor preživljenja bolesnika, kod kojeg povećane vrijednosti negativno utječu na ishod liječenja^{14,15} te se preporučaju vrijednosti **$\Delta P < 15$ mbar¹⁵**.

Recruitment manevri

Recruitment manevri periodički se provode sa ciljem otvaranja (regrutiranja) kolabiranih alveola. Najčešće korišteni recruitment manevar je konstantni tlak u dišnim putevima od 35-40 mbar u trajanju od 30-40 sekundi, nakon čega se tlak gradualno smanjuje do željene razine PEEP.

Prema meta-analizi koja je analizirala 10 istraživanja sa 1658 bolesnika, rutinsko provođenje recruitment manevara u bolesnika sa ARDS smanjuje smrtnost tijekom boravka u jedinici intenzivne medicine, no nema utjecaja na unutarbolničku ili 28-dnevnu smrtnost¹⁶.

Stoga se **ne preporuča rutinsko provođenje** recruitment manevara no **preporuča se ciljano provođenje** recruitment manevara u bolesnika kod kojih je došlo do **kolapsa alveola uslijed dijagnostičko terapijskih intervencija** (bronhoskopija, trahealna sukcija, odvajanje od respiratora tijekom transporta i sl.).

Ventilacija u pronacijskom položaju

Korištenje ventilacije u pronacijskom položaju smanjuje gravitacijom inducirani kolaps alveola smještenim u dorzobazalnim regijama pluća i smanjuje razliku u transpulmonalnim tlakovima ventralnih i dorzalnih regija pluća. Dokazan je utjecaj na smanjenje smrtnosti u bolesnika sa ARDS¹⁷ no isto tako je povećano radno opterećenje sestara u njezi takvih bolesnika. Stoga se

ventilacija u pronacijskom položaju **uvjetno preporuča** ukoliko uvjeti i radno opterećenje dopuštaju redovito okretanje bolesnika.

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija

Tijekom visokofrekventne oscilatorne ventilacije (HFOV) bolesnik je ventiliran iznimno niskim respiracijskim volumenima uz relativno visoke srednje tlakove u dišnom sustavu. Na taj način smanjuje se volutrauma i atelektotrauma. Međutim, prema dostupnoj literaturi korištenje HFOV povećava unutarbolnički mortalitet (dominantno kao posljedica inducirane hemodinamske nestabilnosti), uz iznimku bolesnika kojima je $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 64$ mmHg. Obzirom na sve navedeno **ne preporuča se korištenje HFOV.**

Sedacija i relaksacija

Cilj **sedacije** mehanički ventiliranih bolesnika je izbjegavanje asinkronije bolesnik / ventilator, agitacije tijekom koje bolesnik može naštetiti sebi (slučajna ekstubacija, čupanje venskih katetera, arterijskih kanila ili torakalnih drenova) i zdravstvenim djelatnicima (u vidu oštećenja zaštitne odjeće) i posttraumatskog stresnog poremećaja tijekom perioda mehaničke ventilacije u jedinici intenzivne medicine.

Cilj **relaksacije** mehanički ventiliranih bolesnika je izbjegavanje asinkronije bolesnik / ventilator te sprečavanja ozljede pluća uslijed visokih transpulmonalnih tlakova tijekom pokušaja spontanog disanja¹⁸.

Tijekom rane faze mehaničke ventilacije preporuča se sedacija midazolamom (0.05-0.1 mg/kg/h) ili propofolom (TCI 2-3 µg/ml) u kontinuiranoj infuziji sa ciljem održavanja stupnja sedacije 5-6 prema Ramsay skali sedacije.

Preporuča se relaksacija rokuronijevim bromidom tijekom prvih 48h ventilacije u bolesnika kojima je $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ mmHg u dozi 10-15 µg/kg/min.

Tijekom kasnije faze mehaničke ventilacije i tijekom odvajanja bolesnika od ventilatora preporuča se sedacija deksmedetomidinom u dozama 0.3-0.6 µg/kg/h u kontinuiranoj infuziji sa ciljem održavanja stupnja sedacije 2-3 prema Ramsay skali sedacije.

Izvantjelesne metode respiratorne potpore

Veno-venska ekstrakorporealna membranska oksigenacija (VV-ECMO) i ekstrakorporealno odstranjivanje ugljičnog dioksida (ECCO₂R) dobro su dokumentirane metode adjuvantnog liječenja bolesnika sa ARDS kojima se pribjegava kada se mehaničkom ventilacijom ne može ostvariti adekvanta oksigenacija ili odstranjenje ugljičnog dioksida.

Rezultati postojećih istraživanja dali su konfliktne zaključke^{19,20}, uz određene specifičnosti vezane za bolesnike oboljele od COVID-19²¹ te se **rutinsko** korištenje ECMO **ne preporuča**, međutim ECMO je vijabilni terapijski modalitet te se **može razmotriti u bolesnika u kojih su svi drugi modaliteti respiratorne potpore zakazali**.

Smjernice izradili:

Dr.sc. Andrej Šribar, dr.med.

Doc.dr.sc. Jasminka Peršec, prim.dr.med.

Literatura:

1. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. February 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
2. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. March 2020:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
4. COVID-19. *Hdib.hr*. <https://hdib.hr/covid19/>. Accessed March 20, 2020.
5. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TB, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust*. 2020;212(10):1.
6. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008807. doi:10.1002/14651858.CD008807.pub2
7. Bourenne J, Hraiech S, Roch A, Gainnier M, Papazian L, Forel J-M. Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2017;5(14). doi:10.21037/atm.2017.07.19
8. 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):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
9. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-336. doi:10.1056/NEJMoA032193
10. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care*. 2015;60(11):1688-1704. doi:10.4187/respcare.04409
11. Repessé X, Vieillard-Baron A. Hypercapnia during acute respiratory distress syndrome: the tree that hides the forest! *J Thorac Dis*. 2017;9(6):1420-1425. doi:10.21037/jtd.2017.05.69
12. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):862-870. doi:10.1007/s00134-015-4141-2
13. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;319(7):698-710. doi:10.1001/jama.2017.21907
14. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-755. doi:10.1056/NEJMsa1410639

15. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(2):300-306. doi:10.1097/CCM.0000000000002838
16. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD006667. doi:10.1002/14651858.CD006667.pub3
17. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):332-341. doi:10.1007/s00134-013-3194-3
18. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1578-1585. doi:10.1097/CCM.0b013e3182451c40
19. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-1975. doi:10.1056/NEJMoa1800385
20. Parekh M, Abrams D, Brodie D. Extracorporeal techniques in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017;5(14). doi:10.21037/atm.2017.06.58
21. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;0(0). doi:10.1016/S2213-2600(20)30119-3