



Specifičnosti respiratorne potpore bolesnicima oboljelima od COVID-19

Specific aspects of respiratory support in COVID-19 patients

Jasminka Peršec¹✉, Andrej Šribar¹

¹Primarni respiratorni centar za liječenje bolesnika oboljelih od COVID-19, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori

BETAKORONAVIRUS; INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, komplikacije, liječenje; VIRUSNA PNEUMONIJA – dijagnoza, komplikacije, liječenje; INTENZIVNO LIJEČENJE – metode; RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA – dijagnoza, liječenje; SINDROM AKUTNOG RESPIRACIJSKOG DISTRESA – dijagnoza, liječenje, patofiziologija; HIPOKSEMIJA – patofiziologija; LIJEČENJE KISIKOM – metode; MEHANIČKA VENTILACIJA – metode; NEINVAZIVNA VENTILACIJA; VENTILACIJA POZITIVNIM TLAKOM; IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA

Descriptors

BETACORONAVIRUS; CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, diagnosis, therapy; PNEUMONIA, VIRAL – complications, diagnosis, therapy; CRITICAL CARE – methods; RESPIRATORY INSUFFICIENCY – therapy; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, ADULT – diagnosis, pathophysiology, therapy; HYPOXIA – pathophysiology; OXYGEN INHALATION THERAPY – methods; RESPIRATION, ARTIFICIAL – methods; NONINVASIVE VENTILATION; POSITIVE-PRESSURE RESPIRATION; EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

SAŽETAK. U kliničkoj slici bolesti COVID-19 akutna hipoksemijska respiratorna insuficijencija najčešći je razlog prijema u jedinicu intenzivne medicine. U bolesnika koji razviju takvo zatajenje odabir respiratorne potpore ovisi o promjenama u respiratornoj mehanici, a cilj ovoga rada je diferencirati te promjene i pomoći u odabiru optimalne respiratorne potpore. Kod bolesnika kojima je respiratorna mehanika očuvana uzrok hipoksemije je poremećaj mehanizama autoregulacije plućne vaskulature te je terapija izbora učestalo postavljanje bolesnika u potrbušni položaj uz terapiju visokim protokom kisika kroz nosnu kanilu ili korištenje neinvazivne ventilacije. Kada je u COVID-19 prisutan sindrom akutnoga respiracijskog distresa (ARDS) u klasičnom smislu riječi, principi liječenja jednaki su kao i u ARDS-u u drugim virusnim pneumonijama – endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija s korištenjem pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (*positive end expiratory pressure* – PEEP) koji je podešen na dovoljno visoku razinu da bi se izbjeglo cikličko otvaranje i zatvaranje alveola ovisno o fazi respiratornog ciklusa. Preporučuje se restriktivan pristup udjelu kisika u inspiratornoj smjesi (*fraction of inspired oxygen* – FIO₂) s vrijednostima odabranim tako da se saturacija kisikom u arterijskoj krvi drži oko 90%. Tijekom mehaničke ventilacije preporučuje se sedacija bolesnika midazolamom ili deksmedetomidinom uz neuromišićnu relaksaciju u bolesnika koji imaju teži tijek bolesti. Korištenje adjuvantnih izvantjelesnih metoda kao što su izvantjelesna membranska oksigenacija i odstranjenje ugljičnog dioksida, koje su dokazano korisne kod liječenja ARDS-a drugih uzroka, pokazalo se nedovoljno učinkovitim u bolesnika oboljelih od COVID-19.

SUMMARY. Acute hypoxemic respiratory failure is the main clinical feature of COVID-19 responsible for ICU admission. In patients who develop respiratory failure, the choice of respiratory support depends on changes in respiratory mechanics, and the goal of this article is to differentiate between clinical and pathophysiological features beneath the respiratory failure in order to select optimal treatment. In patients with preserved respiratory mechanics, lung compliance is normal and hypoxemia is caused by loss of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Prone positioning combined with high flow nasal oxygen (HFNO) or non-invasive ventilation (NIV) is the therapy of choice in these patients. When acute respiratory distress syndrome (ARDS) is present, therapeutic approach is similar as with other viral pneumonias – initiation of mechanical ventilation via endotracheal tube, positive end expiratory pressure (PEEP) set to levels in which cyclic opening and closure of alveoli is avoided and fraction of inspired oxygen (FIO₂) set to lowest possible levels needed to achieve arterial oxygen saturation of 90%. In order to avoid patient-ventilator dyssynchrony the use of sedatives (such as midazolam or dexmedetomidine) and neuromuscular relaxants is recommended. Extracorporeal support methods, such as extracorporeal membrane oxygenation and carbon dioxide removal which are proven to be effective when treating ARDS caused by other causes have not shown adequate efficacy in COVID-19 patients.

Pandemija uzrokovana koronavirusom SARS-COV-2 koji uzrokuje bolest COVID-19 započela je krajem 2019. u istočnoj Aziji, te se tijekom prve polovine 2020. brzo raširila ostatkom svijeta. Do travnja 2020., prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), zabilježeno je više od 2 milijuna oboljelih te više od 150 000 umrlih¹, a u Republici Hrvatskoj više od 1700 oboljelih uz pedesetak umrlih².

Klinička slika COVID-19 varira od blage, uz simptome slične sezonskoj prehladi (koju između ostalog mogu uzrokovati i drugi podtipovi koronavirusa), pa

do iznimno teške za koju je specifična virusna pneumonija s akutnim respiracijskim hipoksemijskim zatajenjem (oko 30% bolesnika) koje može biti praćeno hemodinamskom nestabilnosti (oko 6% bolesnika) i

✉ Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-3777-8153>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: anestezija.predstojnica@kdbd.hr

Primljeno 23. travnja 2020., prihvaćeno 10. svibnja 2020.

drugim kliničkim značajkama koje zahtijevaju intenzivno liječenje³. Teži tijek bolesti zabilježen je u starijih bolesnika, muškaraca te u prisutnosti komorbiditeta kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija ili kronična opstruktivna bolest pluća^{3,4}.

Patofiziologija akutnog respiracijskog zatajenja u COVID-19

Akutno hipoksemijsko respiracijsko zatajenje koje može progredirati sve do kliničke slike sindroma akutnoga respiracijskog distresa (engl. *acute respiratory distress syndrome* – ARDS) dobro je poznata komplikacija raznih bolesti, a od virusnih upala često je viđeno kod gripe, s različito teškom kliničkom slikom koja varira ovisno o soju, s težom kliničkom slikom u H1N1 i H3N2 sojevima⁵.

Iako virusna pneumonija u bolesnika oboljelih od COVID-19 u osnovi zadovoljava Berlinske ARDS kriterije⁶, za razliku od dosada viđanih oblika ARDS-a u kojih je narušena respiratorna mehanika, u ovih bolesnika popustljivost respiratornog sustava često je normalna. Takvi bolesnici čine otprilike polovinu COVID-19 bolesnika, a u kliničkoj slici prisutna je teška hipoksemija bez značajne dispneje, uz značajnu vensku primjesu koja je posljedica gubitka hipoksične plućne vazokonstrikcije kao glavnog patofiziološkog uzroka hipoksemije⁷.

Zbog navedenog, rana diferencijacija COVID-19 bolesnika s hipoksemijskim respiratornim zatajenjem iznimno je važna zbog odabira adekvatnog modaliteta respiracijske potpore.

Respiratorna potpora bolesnicima s COVID-19 pneumonijom i očuvanom respiratornom mehanikom

U kliničkoj slici bolesnika kod kojih nije došlo do razvoja klasičnog ARDS-a dominira prisutnost hipoksemije, no bez dispneje i korištenja pomoćne respiratorne muskulature koji su u pravilu prisutni u ARDS-u. Hipoksemija je posljedica gravitacijski uvjetovanog disbalansa između ventiliranih i perfundiranih regija pluća, a ne alveolarnog kolapsa kao posljedice edema ili upale⁷. Zbog toga je prije odluke o eventualnoj intubaciji bolesnika i započinjanju mehaničke ventilacije potrebna klinička i dijagnostička procjena je li započinjanje mehaničke ventilacije nužno.

U diferencijaciji ovih bolesnika radiografski (RTG i CT pluća) nalaz tijekom rane faze bolesti obično je uredan, uz moguću opacifikaciju plućnih baza koja je posljedica upale, ali i povećanog volumena krvi u bazalnim regijama. Ultrazvuk pluća u ovih bolesnika ne pokazuje nužno konsolidacije koje mogu biti prisutne u ARDS-u, no gustoća B-linija povećava se ovisno o

položaju ultrazvučne sonde⁸. Električna impedancijska tomografija pluća, dijagnostička metoda koja odlično diferencira regionalne poremećaje ventilacije⁹ te je uz ultrazvuk postala zlatni standard u individualizaciji mehaničke ventilacije¹⁰, nije još dovoljno istražena u kontekstu COVID-19, no ukoliko se koristi za dijagnostiku očekivana je očuvana homogenost ventiliranih regija pluća¹¹.

Zbog navedenog, korištenje pronacijskog (potrbušnog) položaja i pulmoprotektivne mehaničke ventilacije koja se inače provodi u bolesnika s ARDS-om¹² dovodi do porasta PaO₂/FIO₂, ali ne uslijed povećanja broja ventiliranih alveola, nego kao posljedica redistribucije krvi uslijed ventilacije pozitivnim tlakom.

Korištenje manje invazivnih modaliteta respiratorne potpore kao što su neinvazivna ventilacija (engl. *non-invasive ventilation* – NIV) ili nosne kanile s visokim protokom kisika (engl. *high flow nasal oxygen* – HFNO), koje su u dosadašnjoj kliničkoj praksi potvrđene kao učinkovite u blažim oblicima ARDS-a^{13,14}, u početku pandemije bilo je dočekano s dosta skepse, prvenstveno zbog straha od povećane vjerojatnosti prijenosa virusa putem aerosola¹⁵ i potencijalne zaraze zdravstvenih djelatnika, no kasnije su iskustva iz centara diljem svijeta pokazala da rizik od zaraze nije značajno veći u odnosu na konvencionalnu terapiju kisikom ako se koristi zaštitna oprema¹⁶, a manji je nego kod endotrahealne intubacije¹⁷.

Stoga se u ovih bolesnika inicijalno preporuča periodično (svakih 6 do 12 h) potrbušno okretanje i korištenje HFNO (uz protoke >30 l/min) uz ciljanu perifernu saturaciju > 90%. Ako se uz korištenje navedenih mjera potpore ne uspije osigurati zadovoljavajuća oksigenacija ili ako je u bolesnika prisutna klinička slika respiracijskog distresa (dispneja, tahipneja, vidljivo korištenje pomoćne respiratorne muskulature) potrebno je razmisliti o intubaciji i započinjanju mehaničke ventilacije, jer predugo odgađanje invazivne respiratorne potpore dovodi do samoinducirane ozljede pluća uslijed velikih promjena transpulmonalnog tlaka¹⁸.

Mehanička ventilacija bolesnika oboljelih od COVID-19 pneumonije s ARDS-om

U bolesnika kod kojih se razvio ARDS u klasičnom smislu korištenje manje invazivnih metoda respiratorne potpore ne dovodi do zadovoljavajućeg poboljšanja oksigenacije. U podlozi se nalazi difuzna upala alveola i kapilara koja u konačnici rezultira edemom i fibrozom pluća te smanjenjem plućne popustljivosti, bez značajnoga gubitka otpora dišnih puteva. Stoga se principi mehaničke ventilacije ovih bolesnika ne razlikuju od mehaničke ventilacije bolesnika oboljelih od drugih virusnih pneumonija, kao npr. influence. Preporučuje se pulmoprotektivna ventilacija uz korištenje manjih inspiracijskih volumena (4–6 ml/kg idealne

TABLICA 1. NIH ARDSNet PEEP / FIO₂ TABLICA
TABLE 1. NIH ARDSNet PEEP/FIO₂ TABLE

Niži/lower PEEP / viši/higher FIO ₂	Namijenjeno bolesnicima s blagim ARDS-om (paO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg) / Intended for patients with mild ARDS													
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/higher PEEP / niži/lower FIO ₂	Namijenjeno bolesnicima s umjerenim i teškim ARDS-om (paO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg) / Intended for patients with moderate to severe ARDS													
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

tjelesne težine)¹², korištenje viših razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (engl. *positive end expiratory pressure* – PEEP)^{19,20} te titriranje udjela kisika u inspiratornoj smjesi s ciljem postizanja spO₂ 88–92%²⁰. Više je načina određivanja optimalne razine PEEP u ovih bolesnika: izračun pomoću tlačno volumnih krivulja²¹, ultrazvuk pluća^{19,22}, ezofagealna manometrija²³ i električna impedancijska tomografija²⁴. Međutim, u kliničkoj praksi često se koriste NIH ARDSNet PEEP/FIO₂ tablice koje su pokazale zadovoljavajuću učinkovitost uz značajno manje radno opterećenje i ekspoziciju zdravstvenih djelatnika, a koriste se dvije gradacije, ovisno o težini kliničke slike (Tablica 1)²⁵.

Ovim bolesnicima nužno je tijekom mehaničke ventilacije osigurati i primjerenu sedaciju i neuromišićnu relaksaciju, kako bi se izbjegla disinkronija bolesnika i respiratora i nastanak samoinducirane ozljede pluća¹⁸. Lijekovi izbora za sedaciju su midazolam i deksmedetomidin, a rokuronij je miorelaksans izbora.

Ukoliko mehanička ventilacija ne rezultira odgovarajućim poboljšanjem kliničke slike, metode kao što su izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO) i odstranjanje ugljičnog dioksida (engl. *extracorporeal carbon dioxide removal* – ECCOR) moguća su alternativa, no upitne učinkovitosti u smislu konačnog kliničkog ishoda^{26,27}.

Zaključak

Odabir respiratorne potpore u bolesnika oboljelih od COVID-19 prvenstveno ovisi o fenotipu virusne pneumonije. U bolesnika kod kojih nije došlo do značajnijeg pada popustljivosti manje invazivna potpora kao npr. HFNO osigurat će adekvatnu oksigenaciju bez mogućih komplikacija mehaničke ventilacije. Ako je nastupio ARDS, rano započinjanje mehaničke ventilacije i pravilan odabir parametara smanjit će rizik od nastanka samoinducirane i ventilatorom uzrokovane ozljede pluća. Potrebne su veće multicentrične studije koje će dokazati postoji li povezanost odabira respiratorne potpore s trajanjem mehaničke ventilacije, bo-

ravkom u jedinici intenzivne medicine i stopom smrtnosti.

LITERATURA

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. Dostupno na: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Pristupljeno 19. travnja 2020.
2. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu [Internet]. koronavirus.hr. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/>. Pristupljeno 19. travnja 2020.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E i sur. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;101623.
4. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* [Internet]. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>. Pristupljeno 20. ožujka 2020.
5. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care* 2019;23:258.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD i sur. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24:154.
8. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, Donati KDG, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumonia: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:2776–80.
9. Meier T, Luepschen H, Karsten J i sur. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2008;34:543–50.
10. Blankman B, Hasan D, Erik G, Gommers D. Detection of 'best' positive end-expiratory pressure derived from electrical impedance tomography parameters during a decremental positive end-expiratory pressure trial. *Crit Care* 2014;18:R95.
11. Zhao Z, Pulletz S, Frerichs I, Müller-Lisse U, Möller K. The EIT-based global inhomogeneity index is highly correlated with regional lung opening in patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Res Notes* 2014;7:82.
12. Howell MD, Davis AM. Management of ARDS in Adults. *JAMA* 2018 20;319:711–2.

13. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Resp Care* 2016;61:529–41.
14. Beng Leong L, Wei Ming N, Wei Feng L. High flow nasal cannula oxygen versus noninvasive ventilation in adult acute respiratory failure: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* 2019;26:9–18.
15. 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. *Medical J Austral* 2020;212:1.
16. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia* [Internet]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.15073>. Pristupljeno 20. travnja 2020.
17. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE* 2012;7:e35797.
18. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol* 2019 Sep;85:1014–23.
19. Algieri I, Mongodi S, Chiumello D i sur. CT scan and ultrasound comparative assessment of PEEP-induced lung aeration changes in ARDS. *Crit Care* 2014;18Suppl 1:P285.
20. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Res* 2019;6:e000420.
21. Lu Q, Rouby J-J. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 2000;4:91–100.
22. Bello G, Blanco P. Lung Ultrasonography for Assessing Lung Aeration in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Narrative Review. *J Ultrasound Med* 2019;38:27–37.
23. Soroksky A, Esquinas A. Goal-Directed Mechanical Ventilation: Are We Aiming at the Right Goals? A Proposal for an Alternative Approach Aiming at Optimal Lung Compliance, Guided by Esophageal Pressure in Acute Respiratory Failure. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:1–9.
24. Prina E, Costa ELV, Ranzani OT, et al. PEEP titration with lung ultrasound and electrical impedance tomography in an ARDS animal model. *Eur Res J* 2014;44Suppl 58:P4892.
25. Kallet RH, Branson RD. Do the NIH ARDS Clinical Trials Network PEEP/FIO2 Tables Provide the Best Evidence-Based Guide to Balancing PEEP and FIO2 Settings in Adults? *Resp Care* 2007;52:461–77.
26. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. Dostupno na: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30119-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30119-3/abstract). Pristupljeno 20. ožujka 2020.
27. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* [Internet]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118619/>. Pristupljeno 21. travnja 2020.

Vijest | News



AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE

raspisuje

NATJEČAJ

za dodjelu znanstvenih nagrada

Nagrada »Ante Šercer«

- autoru iz Hrvatske za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Nagrada »Borislav Nakić«

- autoru iz Hrvatske mlađem od 35 godina za najbolji znanstveni rad objavljen u 2019. godini

Kandidate mogu predlagati: 1. Kolegiji AMZH; 2. Glavni odbor AMZH; 3. Znanstveno-nastavna vijeća medicinskih fakulteta; 4. Hrvatski liječnički zbor i njegova strukovna društva; 5. Podružnice AMZH

Prijedlozi trebaju sadržavati: životopis kandidata; publikaciju koja se predlaže za nagradu tiskanu u znanstvenim časopisima; detaljno obrazloženje i prijedlog za jednu od navedenih nagrada

Prijedloge s kompletnom dokumentacijom molimo poslati (u tri primjerka i u elektronskom obliku snimljenom na CD-u ili USB stiku) na adresu:

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odboru za nagrade i priznanja AMZH

Praška 2/III, 10 000 Zagreb

Natječajni rok traje od 27. travnja do 31. srpnja 2020.

Sve obavijesti su dostupne u tajništvu AMZH, tel. 01/4640 586, e-mail: amzh@zg.t-com.hr, www.amzh.hr