

AKUTNI RESPIRACIJSKI DISTRESNI SINDROM I DRUGI RESPIRACIJSKI POREMEĆAJI U SEPSI

MATEA BOGDANOVIĆ DVORŠČAK, TAMARA LUPIS, MIRTA ADANIĆ i
JADRANKA PAVIČIĆ ŠARIĆ

Klinička bolnica Merkur, Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

Akutni respiracijski distresni sindrom (ARDS) se uobičajeno razvija u bolesnika s prisutnim rizičnim čimbenicima (npr. sepsa, pneumonija, akutni pankreatitis, politrauma, višestruke transfuzije krvi i krvnih pripravaka i sl.) koji aktiviraju sustavni upalni odgovor. Sepsa je jedan od najčešćih čimbenika koji može dovesti do razvoja ARDS-a. ARDS povezan sa sepsom pokazuje sporiji oporavak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja bolesnika od strojne ventilacije. Vrlo je važno uz sve ostale mjere liječenja sepse obratiti posebnu pozornost optimalizaciji strojne respiracijske potpore u skladu s trenutnim stanjem pluća. Svake je godine dostupno sve više podataka o mogućnostima liječenja bolesnika s ARDS-om uz pomoć posebno prilagođenih načina strojne ventilacije pri čemu važnu ulogu imaju: izbor optimalnog poštjednog modaliteta, primjena potpomognute ventilacije i adekvatno podešavanje pozitivnog tlaka na kraju izdaha (engl. *positive end-expiratory pressure* - PEEP). Međutim, što iz ovih eksperimentalnih i kliničkih podataka možemo prenijeti u svakodnevnu kliničku praksu? U ovom članku izneseni su načini adekvatne prilagodbe poštjedne ventilacije kao mjere s dokazanim učinkom na smanjenje mortaliteta ove skupine bolesnika ako se sustavno i dosljedno primjenjuje.

Ključne riječi: sepsa, ARDS (akutni respiracijski distresni sindrom), poštjedna ventilacija, PEEP (pozitivni tlak na kraju izdaha)

Adresa za dopisivanje: Matea Bogdanović Dvorščak, dr. med.
Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: mateabd@gmail.com

UVOD

Akutni respiracijski distresni sindrom (ARDS) i drugi respiracijski poremećaji mogu nastupiti kod velikog broja bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Prema dostupnoj literaturi ARDS povezan sa sepsom pokazuje veću težinu bolesti, sporiji oporavak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja od strojne ventilacije, manju uspješnost ekstubacije te višu stopu smrtnosti u odnosu na druge etiološke čimbenike ARDS-a (1). Stoga je neobično važno uz sve ostale mjere liječenja sepse posebnu pozornost obratiti optimalnom podešavanju ventilatora u skladu s aktualnim stanjem pluća. Detaljno su prikazani principi i raspoloživi modaliteti strojne respiracijske potpore kod bolesnika s ARDS-om.

ARDS Povijest i definicija

Još od 1. svjetskog rata datiraju prvi opisi ranjenika s ozljedama izvan prsnog koša, teškim upalama gušterače, masivnom transfuzijom, sepsom i drugim teškim stanjima koji su nakon pritajenog razdoblja od nekoliko sati ili dana razvili difuzne plućne infiltrate i teško zatajenje disanja.

Termin respiracijski distresni sindrom odraslih (engl. *Adult Respiratory Distress Syndrome* - ARDS) prvi je upotrijebio Ashbaugh gotovo pedeset godina kasnije (1967. godine) pri opisu 12 bolesnika s takvim stanjem.

Jasna definicija sindroma postavljena je 1994. godine na Američko-Europskoj konsenzus konferenciji (*American-European Consensus Conference - AECC*) o ARDS-u. S obzirom da se ARDS javlja u odraslih i djece koristi se jedinstveni naziv akutni respiracijski distresni sindrom (engl. *Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*). ARDS je definiran kao najteži oblik akutne plućne ozljede karakteriziran obostranim plućnim infiltratima i teškom hipoksemijom u odsutnosti kardiogenog edema mjerjenog plućnim arterijskim kateterom (2). Ova definicija ARDS-a pokazala je neke nedostatke, kako u svakodnevnom kliničkom tako i u istraživačkom radu, kao što su manjak jasnog određivanja akutnog početka i problem isključivanja kardiogenog plućnog edema.

Na kongresu Europskog društva za intenzivnu medicinu (*European Society of Intensive Care Medicine - ESICM*) održanog u Berlinu 2011. godine postavljena je nova definicija ARDS-a (3). Konsenzusom stručnjaka i provedenom empirijskom multicentričnom procjenom 4457 bolesnika nastala je završna definicija ARDS-a. Sličnost između AECC i Berlinske definicije ARDS-a sastoji se u tome da obje uključuju predisponirajući rizični čimbenik, hipoksemiju i obostrane infiltrate na radiografskoj slici pluća.

Razlike se očituju u preciznijem određivanju početka nastanka ARDS-a i predvidljivosti mortaliteta prema Berlinskoj definiciji:

1. Definiran je pojam akutnog početka koji podrazumijeva nastanak ARDS-a unutar tjedan dana od djelovanja štetnog uzročnog čimbenika.
2. ARDS se dijeli prema težini hipoksemije na blagi, umjereni i teški oblik. Hipoksemiju izražavamo kao omjer parcijalnog arterijskog tlaka kisika (PaO_2) i udjela kisika u udahnutoj smjesi (FiO_2); omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Blagi ARDS odgovara akutnoj plućnoj ozljedi (engl. *Acute Lung Injury - ALI*) prema AECC klasifikaciji uz omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ od 201 do 300 mm Hg. Kod umjerenog oblika $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjer iznosi od 101 do 200 mm Hg, a kod teškog ARDS-a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 mm Hg ili manje.
3. Potrebna je razina pozitivnog tlaka na kraju izdaha (engl. *positive end expiratory pressure - PEEP*) ili kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure - CPAP*) u vrijednosti od 5 ili više cm H_2O .
4. Kardiogeni plućni edem potrebno je isključiti samo ako nema etiološkog faktora za ARDS (kliničkim pregledom i/ili ehosonografijom srca). Potvrda odsutnosti kardiogenog edema pluća mjerenog plućnim arterijskim kateterom nije potrebna.

Navedeno je u skladu s revidiranim smjernicama „*Surviving sepsis campaign*“ (SSC) (4).

5. Najbolji prognostički pokazatelj duljine trajanja mehaničke ventilacije i mortaliteta je omjer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Među preživjelim bolesnicima s blagim oblikom ARDS-a prosječno trajanje mehaničke ventilacije iznosi 5 dana, kod umjerenog oblika 7 dana, a kod bolesnika s teškim ARDS-om 9 dana. Mortalitet blagog, umjerenog i teškog ARDS-a je 27 %, 32 % i 45 % (3).

Epidemiologija

Nedovoljan je broj reprezentativnih epidemioloških studija o učestalosti ALI i ARDS-a. Razlozi tome su mnogostruki: različito dizajnirana istraživanja, nedostatak uniformnosti kliničkih kriterija u postavljanju dijagnoze, različite etiološke varijacije, dob bolesnika i ispitivane rizične skupine (sepsa, trauma, aspiracija, pankreatitis, kirurški zahvati, itd.) kao i nedovoljno prepoznati klinički entitet. Objavljeni podatci istraživanja incidencije prije postavljanja AECC konsenzusa pokazuju širok raspon vrijednosti te ostavljaju brojna pitanja i nedoumice u interpretaciji rezultata (5).

Potaknuti novim AECC kriterijima, istraživanje provedeno u 23 jedinice intenzivnog liječenja u Škotskoj navodi incidenciju ARDS-a od 16 oboljelih/100 000 godišnje s mortalitetom od 53,1 %. Od ukupno 367 slučajeva ARDS-a 40,8 % bilo je povezano sa sepsom i udjelom mortaliteta od 61 % (6). Podatci incidencije ARDS-a u Švedskoj, Danskoj i Islandu su nešto niži - 13,5/100 000 godišnje, dok je za ALI 17,9/100 000 godišnje (7). U Australiji je prospektivnim istraživanjem zabilježena godišnja incidencija ALI od 34 i ARDS-a od 28 slučajeva /100 000 stanovnika, dok je stopa mortaliteta u 28 dana za ALI bila 28 %, a za ARDS 34 %. Najčešći je uzročnik ALI i ARDS-a u skupini izravne ozljede pluća bila pneumonija, a od neizravnih uzroka - sepsa (8). Velika prospektivna kohortna studija u SAD-u obuhvatila je 20 bolnica u registru „*ARDS network*“ i pokazala godišnju incidenciju ALI od 22 do 64 /100 000 godišnje, dok je ARDS povezan sa sepsom u rasponu od 45 do 63/100 000 godišnje (9).

Prema istraživanju ALIVE u 10 europskih zemalja i 78 jedinica intenzivne njege ALI se pojavljuje u 7,1 % od 6522 prijmovi, od čega čak više od polovice bolesnika razvija ARDS (10). Stopa mortaliteta bolesnika s ARDS-om je čak dvostruko veća (60 %) nego kod ALI skupine (30 %), a slične podatke pokazuje i istraživanje u Francuskoj sa 73 % u skupini (11).

Najnovija francuska studija usporedila je kriterije za ALI i ARDS prema Berlinskoj definiciji i definiciji

AECC na 40 bolesnika s opeklinama u dvogodišnjem razdoblju. Rezultati ukazuju da Berlinska definicija olakšava pravodobno prepoznavanje i točnije procjenjuje težinu ARDS-a. Istaknuta je i statistički značajna razlika u stopama mortaliteta prema skupinama od ALI do teškog ARDS-a za razliku od AECC (12). Berlinskom klasifikacijom retrospektivno je evaluirano i 876 vojnika nastradalih od opeklinama u Iraku i Afganistanu s prevalencijom ARDS-a od 32,6 % u strojno ventiliranih bolesnika i jednakom stopom mortaliteta (32,6 %), dok je prevalencija za cijelu kohortu 16,5 %. Prediktori za razvoj srednjeg ili teškog stupnja ARDS-a bili su inhalacijska ozljeda, pneumonija i transfuzija svježe smrznute plazme (13).

Iako su u potvrđivanju dijagnoze ALI i ARDS-a postavljeni standardi, još uvijek ostaje problem s nekim dijelovima kriterija kao što je npr. interpretacija radiografske slike pluća koja može biti varijabilna kod očitavanja različitih rendgenologa. Stoga, epidemiološki podatci i dalje za sada mogu procjenom incidencije davati okvirnu sliku u procjeni kvalitete i napretka liječenja, usprkos čemu stope smrtnosti i dalje ostaju visoke.

PATOGENEZA

Alveokapilarna jedinica sastavljena je od alveolarnog epitela i mikrovaskularnog endotela. U ARDS-u plućnog podrijetla (npr. pneumonija, aspiracija) proces primarno zahvaća alveolarni epitel, dok je kod ARDS-a potaknutog sistemskim zbivanjem (npr. sepsa, pankreatitis) primarno zahvaćen mikrovaskularni endotel. Bez obzira na primarno mjesto nastanka razvija se nespecifična upala plućnog tkiva s difuznim oštećenjem alveokapilarne membrane i poremećajem izmjene plinova. Ključni događaj nastanka i razvoja ARDS-a je stvaranje proupalnih medijatora koji dovode do alveolarnog i intersticijskog edema, reduciranog klirensa alveolarne tekućine, poremećaja stvaranja surfaktanta i posljedične fibroze pluća koja prema novim spoznajama može početi već nakon 24 sata.

Trajno povišeni upalni medijatori (većinom neutrofilnog podrijetla) podržavaju upalni proces u plućima s posljedicom privremenog ili trajnog gubitkavelikog dijela uredno ventiliranog plućnog tkiva. Opuštanje upalnih medijatora iz oštećenog plućnog tkiva potiče i podržava sustavni upalni odgovor (engl. *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS) koji može započeti proces višeorganske disfunkcije (engl. *multiple organ dysfunction syndrome* - MODS) i višeorgansko zatajenja (engl. *multiple organ failure* - MOF)(14).

KLINIČKA SLIKA

Glavno obilježje je hipoksemija refraktorna na primjenu povećanog udjela kisika u udahnutoj smjesi (uz PEEP ili CPAP ≥ 5 cm H₂O), praćena razvojem obostranih plućnih infiltrata (najčešće unutar 48 h od početka simptoma). U početku uz tahipneju može biti prisutna respiracijska alkalozna, a s progresijom bolesti dolazi do razvoja hiperkapnije i respiracijske acidoze.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

1. Kardiogeni plućni edem isključujemo temeljem različite kliničke slike, patološkog ultrasonografskog nalaza uz povišeni moždani natriuretski peptid (engl. *brain natriuretic peptide* - BNP). U sepsi istodobno mogu biti prisutna oba entiteta - septička kardiomiopatija s kardijalnim popuštanjem i ARDS.
2. Pneumonija neovisno o etiologiji (bakterijska, virusna, aspiracijska, itd.) može potaknuti razvoj ARDS-a.

LIJEČENJE ARDS-A POVEZANOG SA SEPSOM

Sepsu je potrebno liječiti u skladu s recentnim smjernicama (4), a zatajenje disanja strojnom respiracijskom potporom.

U plućima se istodobno nalaze različite i nejednoliko raspoređene regije:

- zdravog plućnog tkiva - u teškom obliku ARDS-a količina zdravog plućnog tkiva može iznositi 200 do 500 g, što odgovara plućima djeteta od pet godina (engl. *baby lung*) (15)
- djelomično ili potpuno kolabiranog atelektatičnog plućnog tkiva sa smanjenim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom ($\downarrow V/Q$ ili $V/Q = 0$) na koje možemo utjecati adekvatnim postavkama strojne ventilacije. Zbog utjecaja gravitacije pri položaju bolesnika na leđima, ova je regija najzastupljenija u dorzalnim i bazalnim područjima pluća
- konsolidiranog tkiva bez izmjene plinova (intrapulmonalni mimotok, engl. *shunt*). Ove regije izgubljene su za izmjenu plinova između krvi i alveola sve dok se upalni proces ne smanji.

Cilj liječenja ARDS-a je smanjiti životno ugrožavajuću hipoksemiju na prihvatljivu razinu, pri čemu je

iznimno važno spriječiti jatrogeno ozljeđu pluća povezanu sa strojnom ventilacijom (engl. *ventilation associated lung injury* - VALI) i/ili ozljeđu pluća izazvanu strojnom ventilacijom (engl. *ventilation induced lung injury* - VILI).

Navedeno se može postići provođenjem koncepta poštredne respiracijske potpore na sljedeći način:

- A. spriječiti kolabiranje otvorenih alveola (atelekttraumu) te izbjeći cikličko otvaranje i zatvaranje alveola koje pogoduje nastanku sila trenja (engl. *shear forces*) s posljedičnim daljnjim stvaranjem upalnih medijatora;
- B. otvoriti i održati otvorenim kolabirana atelektatična područja (engl. *open lung concept*), a istodobno izbjeći volutraumu (smanjiti volumen udisaja, engl. *tidal volume* - V_t), barotraumu (smanjiti transpulmonalni tlak) i štetnost izazvanu visokim FiO_2 , a koja dovodi do stvaranja slobodnih kisikovih radikala i supresije protuupalnih medijatora. Sigurnim se smatra FiO_2 od 0,6 i niži (16).

Istodobno je potrebno provoditi mjere sprečavanja nastanka pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom (engl. *ventilation associated pneumonia* - VAP) s obzirom da VAP sama po sebi doprinosi produljenju trajanja strojne ventilacije i dodatno povećava mortalitet (4).

Osnovne postavke poštredne respiracijske potpore (17):

1. Namjestiti PEEP 2 cmH_2O iznad donje infleksijske točke (engl. *lower inflection point* - LIP) na krivulji tlak-volumen (engl. *pressure-volume curve* - PV curve). Na inspiratornom kraku PV krivulje donja infleksijska točka pluća je razina tlaka na kojoj su otvorene sve alveole koje je bilo moguće otvoriti. Namješavanje vrijednosti PEEP-a 2 cmH_2O iznad LIP-a održat će alveole otvorenima na kraju izdaha. Time se sprječava atelekttrauma;
2. Ograničiti V_t na 6 mL/kg idealne tjelesne težine;
3. Ograničiti tlak platoa (Pplato) na 30 $cm H_2O$ (kod smanjene popustljivosti pluća potreban je viši Pplato za postizanje istog volumena udisaja)(15);
4. Ako je Pplato veći od 30 $cm H_2O$, potrebno je postupno smanjiti V_t na 4 mL/kg;
5. Tolerira se permisivna hiperkapnija uz parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi ($PaCO_2$) <9kPa te pH >7,2. Navedeno je dozvoljeno u uvjetima kada nije povećan intrakranijski tlak (engl.

intra cranial pressure - ICP). Ako je pH arterijske krvi manji od 7,2 preporuča se koristiti bikarbonate u svrhu korekcije pH;

6. FiO_2 treba biti što je moguće niži ($FiO_2 \leq 0,6$) uz održavanje prihvatljive zasićenosti periferne krvi kisikom (SpO_2) 88–95 % ili parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) 60–80 mm Hg (8–10,6 kPa).

Poštivanje preporuka od 2. do 6. smanjuje vjerojatnost nastanka volutraume, barotraume i štetnost izazvanu visokim udjelom kisika u udahnutoj smjesi.

NAČINI PRILAGOĐIVANJA PEEP-A

Osnovni preduvjet poštredne ventilacije je adekvatno prilagođivanje PEEP-a čime se sprječava kolabiranje otvorenih alveola, odnosno cikličko otvaranje i zatvaranje alveola.

Uobičajeni je način prilagođivanja PEEP-a prema vrijednostima koje se mogu očitati u tablici PEEP - FiO_2 (tablica 1)(14,18).

Prednost ove metode je jednostavnost, brzina izvedbe i izbjegavanje upotrebe mišićnih relaksansa. Nedostatak metode jest zanemaren individualni pristup stupnju težine ARDS-a.

Tablica 1.

Prilagođivanje PEEP-a prema tablici PEEP - FiO_2

FiO_2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
PEEP	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	18–24

Legenda: FiO_2 : udio kisika u udahnutoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha (izražen u $cm H_2O$ ili mbar)

Za većinu bolesnika s umjerenim i za sve bolesnike s teškim oblikom ARDS-a ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg) preporuča se individualno prilagođivanje vrijednosti PEEP-a i ostalih parametara ventilacije (14). Adekvatno prilagođivanje PEEP-a moguće je pomoću:

- A. krivulje tlak-volumen uz korištenje postupka spirogram udaha konstantnim niskim protokom (5–6 L/min) (engl. *low-flow PV loop*);
- B. izračuna infleksijskih točaka formulom za statičku popustljivost pluća (engl. *static compliance* - Cstat (22). Razlikujemo donju (engl. *lower inflection point* - LIP) i gornju infleksijsku točku (engl. *upper inflection point* - UIP).

A - Određivanje PEEP-a korištenjem postupka sporog udaha konstantnim niskim protokom

Sve donedavno ova tehnika nije bila dostupna za širu kliničku primjenu nego je korištena za eksperimentalne modele i male kliničke pokuse jer se LIP često ne može lako otkriti na PV krivulji bolesnika s ARDS-om (19,20). Osnovni preduvjet za ovu tehniku određivanja PEEP-a jest adekvatan aparat za strojnu ventilaciju s tehničkom mogućnošću izvođenja ovog postupka (21). Prednosti metode su individualna podešavanja UIP i LIP, jednostavnost, brzina i ponovljivost postupka. Nedostaci su moguća hemodinamska nestabilnost tijekom postupka, potreba za invazivnim mjerenjem arterijskog tlaka i potrebna mišićna relaksacija bolesnika ili duboka sedacija (neophodna je odsutnost spontanog disanja tijekom izvođenja postupka). Postupak i točan redoslijed izvođenja naveden je u tablici 2.

Tablica 2.

Određivanje PEEP-a korištenjem postupka sporog udaha konstantnim niskim protokom (engl. low-flow PV loop). (prilagođeno prema ref. 21).

Izvođenje:	1. odabir tipke → <i>Special procedure</i> 2. odabir tipke → <i>Low-Flow P-V loop</i>
3. odabir tipke → Procedure	A. Prije početka podesiti alarme, sedirati, p.p. relaksirati bolesnika, aspirirati sekret iz dišnih putova, provjeriti da nema gubitaka („cuff“ tubusa); FiO ₂ 1.0 B. Potrebno je uskladiti Pstart, Plimit, Flow i Vlimit. Prihvatljive početne vrijednosti: Pstart = 3 mbar Plimit = 45 – 60mbar Flow = 6 L/min Vlimit = 1.3 -1.8 L
4. odabir tipke → Start: insp + eksp	A. postupak sporog udaha konstantnim niskim protokom (5–6 L/min) traje 60 s B. u slučaju hemodinamske nestabilnosti prekida se odabirom tipke „abort“ C. ako je potrebno postupak se može ponoviti nakon minute; preporučljivo s nižim Plimit i Vlimit
5. odabir tipke → Analysis	A. kursor 1 postaviti na LIP B. kursor 2 postaviti na UIP C. očitati izmjerene tlakove
6. Namještanje parametara ventilacije	A. izabrati modalitet ventilacije s mogućnošću spontanih /asistiranih udaha (npr. BIPAP + PSV) B. PEEP = 2 cm H ₂ O > LIP C. P _{high} = 2 cm H ₂ O < UIP D. PS = P _{high} - PEEP E. FiO ₂ prema PaO ₂ ili SpO ₂ F. frekvencija prema PaCO ₂ (< 35/min)

Legenda: FiO₂: udio kisika u udahnujoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha; „low-flowPV loop“: krivulja tlak-volumen postignuta sporim udahom konstantnim ni-

skim protokom (5–6 L/min); Pstart: početni tlak; Plimit: najviši dopušteni tlak; Flow: protok; Vlimit: najveći dozvoljeni volumen; Phigh: gornji tlak kod zadanih udaha; PS: gornji tlak kod asistiranih udaha; BIPAP ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima; PSV: tlakom potpomognuta ventilacija.

Nakon izvedenog postupka dobiveni parametri ventilacije se postave u odabranom modalitetu ventilacije. Preporuka je odabrati jedan od modaliteta ventilacije koji dozvoljavaju spontane, odnosno asistirane udaha (npr. BIPAP + PSV, ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima plus tlakom potpomognuta ventilacija, prema engl. „*Biphasic Positive Airway Pressure*“ – BIPAP i „*Pressure Support Ventilation*“ - PSV) čime se omogućuju aktivni pokreti dijafragme i time poboljšana izmjena plinova (nakon razgradnje prethodno danog mišićnog relaksansa). PEEP se namjesti na vrijednost tlaka koja je 2 cm H₂O veća od očitnog LIP-a. Kod zadanih udaha vrijednost gornjeg tlaka (engl. *high pressure* - P_{high}) se namjesti na vrijednost tlaka koja je 2 cm H₂O manja od očitnog UIP-a, a kod asistiranih udaha vrijednost gornjeg tlaka se izračuna kao razlika P_{high} i PEEP-a (PS = P_{high} - PEEP). Time se postiže ventilacija u području najbolje popustljivosti pluća (engl. *compliance*) kod zadanih i asistiranih udaha, sprječava se kolabiranje otvorenih alveola, cikličko otvaranje i zatvaranje alveola s jedne strane te preveliko rastezanje pluća s druge strane. Postupak se izvodi s FiO₂ od 1,0, a u daljnjem se tijekom smanjuje prema SpO₂ 88–95 % ili PaO₂ 60–80 mm Hg (8–10,6 kPa). Ciljne vrijednosti FiO₂ su ≤ 0,6. Frekvencija disanja se namjesti prema PaCO₂. Pri tome se tolerira permisivna hiperkapnija, a smanjivanjem broja zadanih udaha omogućuje se veći udio asistiranih udaha.

B - Računanje infleksijskih točaka formulom za statičku popustljivost pluća

Ako na raspolaganju imamo aparat za strojnu ventilaciju bez tehničke mogućnosti izvođenja postupka „*low-flow PV loop*“ individualno podešavanje optimalnog PEEP-a i tlaka platoa (Pplato, engl. *plateau pressure* - Pplat) moguće je pomoću matematičke formule za statičku popustljivost pluća (22). Statička popustljivost pluća je popustljivost za vrijeme razdoblja bez protoka plinova kao što je tijekom pauze na kraju udaha i izdaha (engl. *end-inspiratory and end-expiratory pause*). Izračunava se prema formuli Cstat = Vt/Pplato - PEEP. Pri tome Pplato predstavlja tlak u malim dišnim putovima i alveolama na kraju udaha (engl. *end-inspiratory pressure*). Mjerenje Pplato-a se izvodi korištenjem posebnog postupka „zadržanog udaha“ (engl. *inspiratory hold maneuver*) na aparatu za strojnu ventilaciju. Pri tome se kratkotrajno (manje od

0,5 sekunde) prekida protok plinova. Na taj se način poništava utjecaj otpora u dišnim putovima.

Važno je napomenuti da se tlak na kraju udaha može pouzdano odrediti isključivo tijekom volumenom kontrolirane ventilacije - VCV. Mjerenje tlaka na kraju udaha pri PCV moglo bi dovesti do lažno visokih vrijednosti tlaka zbog mogućeg ostatnog protoka izdahnutih plinova (iz alveola s velikom vremenskom konstantom koje se sporije prazne). Tijekom postupka vrijednost PEEP-a se postupno povisuje, a statička popustljivost se izračunava za svaku vrijednost PEEP-a. Najbolji PEEP je onaj kod kojeg je postignuta najbolja Cstat. Istodobno najbolji PEEP je LIP.

U sljedećem dijelu postupka odabire se tlakom kontrolirana ventilacija - PCV. PEEP s najboljom statičkom popustljivošću (Cstat) ostavlja se tijekom cijelog postupka, a gornji tlak (Pplato) se postupno smanjuje. Očitani dišni volumen (Vt) tijekom tlakom kontrolirane ventilacije unosi se u formulu i ponovno izračunava najbolja Cstat. Pplato s najboljom popustljivošću je UIP. Razlika između LIP i UIP odnosno PEEP-a i Pplato-a trebala bi iznositi najmanje 10 mbar-a.

Prednost ove metode je individualno određivanje navedenih parametara, a nedostatak je dugotrajnost postupka (20-tak minuta) i potreba za mišićnom relaksacijom ili dubokom sedacijom bolesnika (tijekom postupka izračunavanja potrebna je potpuna odsutnost spontanog disanja). Postupak i točan redoslijed izvođenja navedeni su u tablici 3.

Nakon izvedenog postupka dobiveni parametri ventilacije se postave u odabranom modalitetu ventilacije. Preporuka je odabrati modalitet ventilacije koji dozvoljavaju spontane, odnosno asistiranje udaha (npr. BIPAP + PSV) čime se omogućuju aktivni pokreti dijafragme i time poboljšana izmjena plinova (nakon razgradnje prethodno danog mišićnog relaksansa).

Kod zadanih udaha vrijednost PEEP-a se namjesti na vrijednost s najboljom statičkom popustljivošću (LIP) iz prvog dijela izračuna, a gornji tlak na vrijednost tlaka s najboljom statičkom popustljivošću (UIP) iz drugog dijela izračuna. Kod asistiranih udaha vrijednost gornjeg tlaka izračuna se kao razlika tlaka platoa i PEEP-a (PS = Pplato-PEEP).

Tablica 3.

Postupak računanja optimalnih tlakova ventilacije pomoću matematičke formule za statičku popustljivost pluća - Cstat). (prilagođeno prema ref. 22).

I. PREDUVJETI	A. Prije početka podesiti alarme, sedirati ili relaksirati bolesnika, aspirirati sekret iz dišnih putova, provjeriti da nema gubitaka ventilacijskih plinova (provjeriti balončić tubusa); FiO ₂ 1,0 B. tijekom postupka vrijednosti se očitavaju tek 5-10 udaha nakon promjene parametara
II. RAČUNANJE LIP-a (na ventilatoru se podesi volumenom kontrolirana ventilacija - VCV) <i>Inspiratory hold maneuver</i>	A. VCV početne vrijednosti: Vt 600 mL; frekvencija 12/min; I:E=1:2; Tinsp= 1,6 s B. PEEP se povećava za vrijednost od 2 cm H ₂ O (0...2...4...6... *). C. Za svaku vrijednost PEEP-a potrebno očitati P _{plato} i izračunati Cstat. D. Odabir tipke → Insp. hold; zatim očitati P _{plato} E. $C_{stat} = Vt / (P_{plato} - PEEP)$ F. LIP=PEEP s najboljim Cstat, a očitani P _{plato} (uz LIP) postaje početni tijekom daljnjeg izračuna * alternativno računanje se može početi od PEEP-a na kojem se bolesnik trenutno nalazi umanjenog za 2 cm H ₂ O (npr. zadani PEEP je 10 mbar, a na početku računanja se namjesti na 8 mbar → ako je Cstat lošiji nego početni, daljnji izračun se radi samo povećavanjem PEEP-a) ** ako 2 do 3 vrijednosti PEEP-a imaju isti Cstat, preporuča se učiniti ABS arterijske krvi, pa podesiti PEEP s najboljim nalazom PaO ₂
III. RAČUNANJE UIP-a (na ventilatoru se namjesti tlakom kontrolirana ventilacija - PCV)	A. PCV početne vrijednosti: PEEP=LIP (iz prethodnog izračuna); frekvencija 12/min; I:E = 1:2; Tinsp=1,6 s B. P _{plato} se smanjuje za po 2 cm H ₂ O C. Za svaku vrijednost P _{plato} treba očitati VT i izračunati Cstat. D. $C_{stat} = Vt / (P_{plato} - PEEP)$ E. Postupak ponavljati sve dok Cstat ne prestane rasti; razlika između PEEP-a i gornjeg P mora biti ≥10 cm H ₂ O F. UIP = P _{plato} s najboljim Cstat
IV. NAMJEŠTANJE PARAMETARA VENTILACIJE	A. izabrati modalitet ventilacije s mogućnošću spontanosti/asistiranih udaha (npr. BIPAP+PSV) B. PEEP = LIP C. P _{high} = P _{plato} = UIP D. PS = P _{plato} - PEEP E. FiO ₂ prema PaO ₂ ili SpO ₂ F. frekvencija prema PaCO ₂ (< 35/min)

Legenda: FiO₂: udio kisika u udahutoj smjesi; PEEP: pozitivni tlak na kraju izdaha; Cstat: statička popustljivost pluća; VCV: volumenom kontrolirana ventilacija; PCV: tlakom kontrolirana ventilacija; Inspiratory hold maneuver: postupak „zadržanog udaha“ na ventilatoru; ABS: acidobazni status; Vt: volumen udaha; I:E - odnos udaha i izdaha; Tinsp: vrijeme trajanja udaha; Pplato: tlak platoa; Phigh: gornji tlak kod zadanih udaha; PS: gornji tlak kod asistiranih udaha; BIPAP: ventilacija na dvije razine pozitivnog tlaka u dišnim putovima; PSV: tlakom potpomognuta ventilacija; LIP: donja infleksijska točka; UIP: gornja infleksijska točka.

Oba navedena načina određivanja PEEP-a dovode do otvaranja prethodno zatvorenih alveola (engl. *RM - recruitment maneuver*). Definitivno podešavanje parametara na očitane (A) ili izračunate vrijednosti (B) tlakova predstavlja optimalne parametre ventilacije za konkretnog bolesnika u trenutku mjerenja. Ako uslijedi poboljšanje stanja bolesnika, prihvatljivo je empirijski postupno smanjivati izračunate parametre (prvo se smanjuje FiO_2 , zatim frekvencija zadanih udisaja, pa vrijednosti tlaka Pplato, a posljednja se smanjuje vrijednost PEEP-a). Ako se stanje bolesnika, odnosno ARDS pogoršava, namještanje PEEP-a i ostalih parametara treba ponoviti.

Svi ostali oblici RM imaju kratkotrajni učinak (oko 30 minuta) te se trebaju koristiti isključivo kao hitna terapijska mjera koja rješava životno ugrožavajuću hipoksemiju na prihvatljivu razinu, a pri tome osigurava vrijeme za adekvatno usklađivanje parametara ventilacije (17,23). Mišićnu relaksaciju najčešće nije potrebno ponavljati nakon učinjenog mjerenja (niti kod teškog ARDS-a), a ako je bolesnik mišićno relaksiran, nije poželjno održavati mišićnu relaksaciju dulje od 48 sati (4).

Važno je održati aktivne pokrete dijafragme uprkos strojnoj ventilaciji. Održanim aktivnim pokretima dijafragme dišni se volumen raspoređuje u ovisne dijelove pluća (straga i bazalno u položaju na leđima), što dovodi do poboljšane izmjene plinova. Stoga su prvi odabir spontani i/ili asistirani modaliteti ventilacije (npr. BIPAP, PSV, BIPAP+PSV, prilagođena potpomognuta ventilacija - ASV, kontinuirano pozitivni tlak u dišnim putevima - CPAP, ventilacija oslobođenjem tlaka dišnih puteva-APRV, itd).

Izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation* - ECMO) i visokofrekventna ventilacija (engl. *high frequency ventilation* - ECM) rezervirani su za najteže oblike ARDS-a.

ECMO

Prema smjernicama *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) (24) indikacija za započinjanje veno-venske ECMO-potpore (VV ECMO) u ARDS-u nastupa kada je predviđena smrtnost bolesnika 80 %.

Taj je uvjet ispunjen prisutnošću:

- refraktorne hipoksemije: $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ uz $\text{FiO}_2 > 90\%$,
- refraktorna hiperkapnije: $\text{PaCO}_2 > 80$ mm Hg uz visoke tlakove ventilacije (Pplato > 30 cm H_2O),

- Murrayev indeks između 3 i 4 tijekom najmanje dva sata (Murrayevi parametri: pO_2/FiO_2 , broj kvadrata zahvaćenih procesom na rendgenskoj slici pluća, popustljivost pluća i vrijednost tlaka na kraju izdaha) (24).

Ovim indikacijama prema preporuci Referentnog centra Ministarstva zdravlja za vantjelesnu oksigenaciju Republike Hrvatske dodan je i oksigenacijski indeks (OI) > 35 (OI = $\text{FiO}_2 \times \text{MAP}/\text{pO}_2$ stat). Ako se konvencionalnom poštudnom strojnom ventilacijom uz maksimalnu potporu bolesnik može oksigenirati ($\text{SpO}_2 > 90\%$), moguća je odgoda ECMO-potpore do 48 sati, a maksimalno 6 dana. Strojna ventilacija uz potrebne visoke tlakove (Pplato > 30 cm H_2O) i/ili $\text{FiO}_2 > 90\%$ više od 7 dana povezana je s negativnim ishodom i smatra se relativnom kontraindikacijom za započinjanje ECMO (24,25).

Uz $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ te $\text{FiO}_2 > 90\%$ i Murrayev skor 2-3 bolesnici su potencijalni kandidati za ECMO-potporu te je potrebno razmotriti potrebu premještanja u Referentni centar. Prema smjernicama ELSO ustanova koja provodi ECMO trebala bi provesti barem 6 ECMO postupaka godišnje kako bi održala potrebnu razinu znanja i vještina.

OSTALI POREMEĆAJI U SEPSI S POTREBOM RESPIRACIJSKOM POTPOROM

U sepsi postoji nekoliko skupina bolesnika kod kojih potreba za respiracijskom potporom često prolazi neprepoznata, jer bolesnici dugo vremena imaju održanu oksigenaciju. To su bolesnici kod kojih je poremećena mehanika disanja, promijenjeno stanje svijesti ili su hemodinamski nestabilni.

Kod bolesnika s poremećenom mehanikom disanja tahipneja i dispneja uzrokuju povećan dišni rad. U acidobaznom statusu nalazimo respiracijsku alkalozu, dok je nastanak respiracijske acidoze kasni predskazatelj prijetećeg zatajenja disanja. Neinvazivna ili invazivna respiracijska potpora smanjit će dišni rad i potrošnju kisika te spriječiti nastanak hiperkapnije uzrokovane zamorom respiracijskih mišića.

Septičnu encefalopatiju (SE) definiramo kao poremećaj svijesti u ranoj fazi sepse. Prema dostupnoj literaturi radi se o najčešćem obliku encefalopatije u JIL-u prisutnom u 8-70 % bolesnika sa sepsom. Težina SE mjerena Glasgowskom ljestvicom kome (engl. *Glasgow Coma Scale* - GCS) korelira s mortalitetom (27). Pri poremećenom stanju svijesti uz GCS ≤ 8 smanjeni su zaštitni refleksi te je moguća aspiracija želučanog sadržaja u donje dišne puteve. Ako je istodobno pri-

sutna hiperkapnija može nastati edem mozga što do-
vodi do daljnjeg pogoršanja stanja svijesti. Intubacija
će smanjiti mogućnost aspiracije želučanog sadržaja, a
strojna ventilacija omogućuje bolju kontrolu PaCO₂ i
poboljšanje stanja svijesti.

Hemodinamska nestabilnost prisutna je u većoj ili
manjoj mjeri kod većine bolesnika sa sepsom. Pravo-
dobno primijenjena neinvazivna ili invazivna respira-
cijska potpora smanjit će dišni rad, ukupnu potrošnju
kisika, potrošnju kisika u miokardu i time spriječiti
daljnje kardiorespiratorno pogoršanje.

RASPRAVA

Veliki broj bolesnika sa sepsom u JIL-u zadovoljava
kriterije za ARDS. Mortalitet ARDS-a osim o teži-
ni ovisi i o etiološkom čimbeniku. ARDS povezan sa
sepsom pokazuje veću težinu bolesti, sporiji opora-
vak plućne funkcije uz manju uspješnost odvajanja od
strojne ventilacije i ekstubacije te višu stopu smrtno-
sti u odnosu na druge etiološke čimbenike ARDS-a
(28. dan – 31,1 % vs 16,3 %; 60. dan – 38,2 % vs 22,6
%). Višu stopu smrtnosti kod ARDS-a povezanog sa
sepsom u odnosu na ostale etiologije ARDS-a može-
mo objasniti po najprije većom težinom općeg stanja
odnosno višeorganskim zatajenjem (28).

ZAKLJUČAK

Kod skupine bolesnika s ARDS-om i sepsom sporiji
oporavak plućne funkcije izražen omjerom PaO₂/FiO₂
ukazuje na iznimnu važnost optimalnog podešavanja
postavki poštodne strojne ventilacije istodobno s osta-
lim mjerama liječenja sepse. Za najteže oblike ARDS-a
indicirana je primjena ECMO-potpore u skladu s ak-
tualnim smjericama koju treba provoditi u ustanovi
koja posjeduje potrebnu razinu znanja i tehničkih mo-
gućnosti. Pri takvom stupnju težine ARDS-a ECMO
je najbolja od svih drugih trenutno dostupnih terapij-
skih opcija.

L I T E R A T U R A

1. Sheu CC, Gong MN, Zhai R i sur. Clinical charac-
teristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related
ARDS. *Chest* 2010; 138: 559-67.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL i sur. The Amer-
ican-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.

3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L i sur. The Berlin
definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and
supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving
Sepsis Campaign: international guidelines for management of
severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:
580-637.
5. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C i sur. Inci-
dence, severity, and mortality of acute respiratory failure in
Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 1121-5.
6. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J, Norrie J, Grant IS.
Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and
outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2003;58:
838-45.
7. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M i sur. Incidence and
mortality after acute respiratory failure and acute respiratory
distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF
Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
8. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Australian
and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Gro-
up. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute
respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J
Respir Crit Care Med* 2002; 165: 443-8.
9. Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD;
ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United
States. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1607-11.
10. Brun-Buisson C, Minelli C i sur. Epidemiology and
outcome of acute lung injury in Europe an intensive care units.
Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:
51-61.
11. Roupie E, Lepage E, Wysocki M i sur. Prevalence, eti-
ologies and outcome of the acute respiratory distress syndro-
me among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative
Group on Mechanical Ventilation. Société de Réanimation de
Langue Française. *Intensive Care Med* 1999; 25: 920-9.
12. Bordes J, Lacroix G, Esnault P i sur. Comparison of the
Berlin definition with the American European Consensus defi-
nition for acute respiratory distress syndrome in burn patients.
Burns 2014; 40: 562-7.
13. Belenkiy SM, Buel AR, Cannon JW i sur. Acute respi-
ratory distress syndrome in wartime military burns: application
of the Berlin criteria. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 821-7.
14. Ragaller M, Richter T. Acute lung injury and acute re-
spiratory distress syndrome. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 43-
51.
15. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "babylung". *Int-
ensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
16. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung
open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
17. Amato M, Barbas C, Medeiros D. Effect of a prote-
ctive-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory
distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
18. Ventilation with lower tidal volumes as compared with
traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute

respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8. [No authors listed]

19. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006; 34: 1311-8.

20. Vieira SR, Puybasset L, Lu Q i sur. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury. Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 159(5 Pt 1): 1612-23.

21. Ralfs F. Protective ventilation booklet [Internet]. Luebeck: Draeger; c2011 [cited 2015 Mar 20]. Available from: Draeger. http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/savina-300/Attachments/rsp_protective_ventilation_booklet_9066355_en.pdf.

22. Hörmann C. Respiratory management of the ventilated patient: Controlled and augmented modes of ventilation. U: II tečaj I. kategorije Mehanička respiracijska potpora. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu. Medicinski fakultet 20023, 1-40.

23. Rocco PR, Pelosi P, de Abreu MG. Pros and cons of recruitment maneuvers in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 479-89.

24. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure v1.3 [Internet]. Ann Arbor (MI): ELSO; 2013 [cited 2015 Mar 20]. Available from: <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d-14cusers-shyer-document-selso-guidelines-for-adul-trespiratory-failure1.3.pdf>.

25. Tiruvoipati R, Botha J, Peek G. Effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation when conventional ventilation fails: valuable option or vague remedy? *J Crit Care* 2012; 27: 192-8.

26. Kutleša M, Filar B, Mardešić P. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Pandemic H1N1 Influenza Virus. *Medicus* 2011; 20: 83-6.

27. Kutleša M, Baršić B. Septic encephalopathy. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 85-7.

28. Sheu CC, Gong MN, Zhai R i sur. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest* 2010; 138: 559-67.

SUMMARY

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND OTHER RESPIRATORY DISORDERS IN SEPSIS

M. BOGDANOVIĆ DVORŠČAK, T. LUPIS, M. ADANIĆ and J. PAVIČIĆ ŠARIĆ

Merkur University Hospital, Department of Anesthesia and Intensive Care, Zagreb, Croatia

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) develops in patients with predisposing conditions that induce systemic inflammatory response such as sepsis, pneumonia, acute pancreatitis, major trauma, or multiple transfusions. Sepsis is the most common cause of ARDS. Sepsis-related ARDS patients have significantly lower PaO₂/FiO₂ ratios than patients with non-sepsis-related ARDS. Furthermore, their recovery from lung injury is prolonged, weaning from mechanical ventilation less successful, and extubation rate slower. Clinical outcomes in patients with sepsis-related ARDS are also worse, associated with significantly higher 28-day and 60-day mortality rates (31.1% vs. 16.3% and 38.2% vs. 22.6%, respectively). It is extremely important to optimally adjust ventilator setting to current condition of lungs, while providing all other therapeutic measures in the treatment of sepsis, severe sepsis and septic shock. The pool of data on treatment possibilities for patients with ARDS grows every year, with specifically designed mechanical ventilation strategies. Ventilator modes and adequate positive end-expiratory pressure (PEEP) settings play a major role in these strategies. However, how can we best apply these experimental and clinical data to everyday clinical practice? This article emphasizes protective ventilation as a measure that is proven to reduce mortality in this group of patients, when systematically and consistently applied.

Key words: sepsis, ARDS (acute respiratory distress syndrome), protective ventilation, PEEP (positive end-expiratory pressure)