

COVID-19 i mehanička ventilacija

COVID-19 and Mechanical Ventilation

JASMINKA PERŠEC^{1,2}, ANDREJ ŠRIBAR^{1,2}

¹Primarni respiracijsko-intenzivistički centar za liječenje pacijenata oboljelih od bolesti COVID-19 uzrokovane virusom SARS-CoV-2, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb; ²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

SAŽETAK ____ U kliničkoj slici COVID-19 bolesti, akutna hipoksemijska respiracijska insuficijencija najčešći je razlog prijema u jedinicu intenzivne medicine. U bolesnika koji razviju takvo zatajenje, odabir respiratorne potpore ovisi o promjenama u popustljivosti respiratornog sustava te se razlikuju dva oblika zatajenja – zatajenje s očuvanom i narušenom respiratornom mehanikom. Kod bolesnika kojima je respiratorna mehanika očuvana, uzrok hipoksemije je u poremećenim mehanizmima autoregulacije plućne vaskulature te je terapija izbora učestalo postavljanje bolesnika u potrbušni položaj uz terapiju visokim protokom kisika na nosnu kanilu (HFNO) 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 (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 (FIO₂) s vrijednostima odabranim da se saturacija kisikom u arterijskoj krvi održava oko 90 %. Tijekom mehaničke ventilacije preporučuje se sedacija bolesnika midazolomom ili deksmedetomidinom uz neuromišićnu relaksaciju u bolesnika koji imaju teži tijek bolesti. Korištenje adjuvantnih izvantjelesnih metoda kao što su ECMO ili ECCO koje su dokazano korisne kod liječenja ARDS-a drugih uzroka, pokazalo se nedovoljno učinkovitim u bolesnika oboljelih od COVID-19.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19, intenzivna medicina, HFNO, mehanička ventilacija, ECMO

SUMMARY ____ Acute hypoxemic respiratory failure is the main clinical feature of COVID-19, and the most common reason for admission to the intensive care unit. In patients who develop such failure, the choice of respiratory support depends on the weakness of the respiratory system, with two forms of failure - preserved vs. failing respiratory mechanics. 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 with COVID-19, the 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 set to lowest possible levels needed to achieve arterial oxygen saturation of 90%. In order to avoid patient-ventilator dyssynchrony, use of sedatives (such as midazolam or dexmedetomidine) and neuromuscular relaxants are recommended. Extracorporeal support methods such as ECMO and ECCO, which are proven to be effective when treating ARDS caused by other sources, have not shown adequate efficacy in COVID-19 patients.

KEY WORDS: COVID-19, critical care, HFNO, mechanical ventilation, ECMO



Uvod

U bolesnika oboljelih od bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 (COVID-19) moguć je razvoj teške pneumonije koja rezultira sindromom akutnoga respiracijskog distresa (ARDS), koji prema dosada objavljenim podacima varira od 32,8 do 67 % (1, 2). Akutni respiracijski sindrom definiran je prema Berlinskoj definiciji (3) kao akutno hipoksemijsko respiracijsko zatajenje gradirano prema PaO₂/FIO₂ (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi u mmHg i udjela kisika u inspiratornoj smjesi) uz mehaničku ventilaciju s 5 mbar PEEP (pozitivni tlak na kraju ekspirija) kao:

- blagi (200 mmHg < PaO₂/FIO₂ ≤ 300 mmHg)
- umjereni (100 mmHg < PaO₂/FIO₂ ≤ 200 mmHg)
- teški (PaO₂/FIO₂ ≤ 100 mmHg).

Uz navedene, prisutne su još 4 dodatne varijable u teškom ARDS-u: radiološki nalaz koji se manifestira kao obostrani

mrliasti infiltrati, smanjena statička popustljivost respiratornog sustava (≤ 40 ml/mbar), potreba za povećanim PEEP-om (≥ 10 mbar) i korigirani ekspiratorni minutni volumen ≥ 10 L/min.

Uz liječenje same infekcije te sve nužne mjere prevencije prijenosa, sama mehanička ventilacija te drugi adjuvantni respiratorni postupci temelj su intenzivnog liječenja ovih bolesnika (4).

Fenotipske značajke COVID-19 virusne pneumonije i odabir modaliteta potpore ____

U usporedbi s većinom dosad dokumentiranih virusnih pneumonija (od kojih je najviše istraživana pneumonija u influenci A /5/), u COVID-19 moguće je prisustvo izražene hipoksemije uz očuvanu popustljivost dišnog sustava (uz popustljivost > 50 ml/mbar). Uzrok hipoksemije u tih bole-

snika najčešće je posljedica narušenog mehanizma plućne hipoksične vazokonstrikcije, fiziološkog odgovora plućne vaskulature kojemu je svrha smanjenje udjela mimotoka i poboljšavanje omjera ventilacije i perfuzije (6). U tih bolesnika, u kojih venska primjesa može biti i do 50 %, korist mehaničke ventilacije ne manifestira se toliko u smanjenju broja atelektaza, koliko u redistribuciji plućnoga krvotoka uslijed pozitivnog tlaka u dišnim putovima (7). Zbog navedenog, povećavanje udjela kisika u inspiratornoj smjesi uz minimalne razine PEEP-a koje je moguće ostvariti i korištenjem minimalno invazivnih modaliteta respiracijske potpore kao što su terapija visokim protokom kisika (HFNO) i neinvazivna ventilacija (NIV), modaliteti su liječenja koji obećavaju (8, 9) te se s obzirom na moguće komplikacije mehaničke ventilacije i preporučaju u ovih bolesnika.

Inicijalne preporuke o korištenju neinvazivnih oblika respiratorne potpore (kao što su HFNO-a, NIV i supraglotična dišna pomagala) upućivale su na povećan rizik od infekcije zdravstvenog osoblja. S 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 infekcije (19). Međutim, novija istraživanja pokazala su da korištenje HFNO u bolesnika s očuvanom respiratornom mehanikom, uz korištenje kirurške maske preko lica bolesnika te adekvatne zaštite zdravstvenih djelatnika, ne povećava rizik za infekciju u zdravstvenih djelatnika (8).

Za razliku od bolesnika kod kojih je respiracijska mehanika očuvana, u bolesnika koji razviju kliničku sliku „klasičnog“ ARDS-a, uz popustljivost < 40 ml/mbar, terapija izbora je endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija uz više vrijednosti PEEP kojima je cilj izbjegavanje cikličkog otvaranja i zatvaranja alveola (atelektotrauma) (10, 11). U ovih bolesnika potrebno je na vrijeme prepoznati kliničke znakove respiracijskog distresa, kao što su dispneja i korištenje pomoćne muskulature, te radiografske značajke (od kojih je kompjuterizirana tomografija još uvijek zlatni standard /7/, no UZV pluća vrlo je pouzdan i dostupan uz krevet bolesnika /12/), te na vrijeme inicirati mehaničku ventilaciju jer predugo odgađanje može dovesti do samoinducirane ozljede pluća kao posljedice visokih transpulmonarnih tlakova (13).

U bolesnika s narušenom respiratornom mehanikom, odabrana metoda održavanja dišnog puta je endotrahealna intubacija koja mora biti provedena uz sve mjere zaštite propisane protokolima te preoksigenaciju 100 % kisikom na masku (u protocima do 4 L/min kako bi se izbjeglo generiranje aerosola), adekvatnu sedaciju i neuromišićnu relaksaciju. Plitka sedacija ili neadekvatna neuromišićna relaksacija može rezultirati napinjanjem ili kašljanjem bolesnika tijekom laringoskopije ili intubacije te povećanim rizikom

za diseminaciju infektivnog aerosola (14). Ako je moguće, preporučuje se korištenje videolaringoskopa za intubaciju te zatvorenih sustava za aspiraciju tijekom same mehaničke ventilacije kako bi se rizik za infekciju medicinskih djelatnika smanjio na najnižu prihvatljivu razinu.

Postavke ventilatora

Udio kisika u inspiratornoj smjesi (FIO₂)

Preporučuje 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 preporučuje 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 volumen (15). Tijekom kasnije faze ventilacije ovih bolesnika, nakon poboljšanja kliničkog statusa i uspostave PaO₂/FIO₂ > 200 mmHg, preporučuje se korištenje modaliteta ventilacije koji omogućuju spontane udisaje s tlačnom potporom, s ciljem što ranijeg poticanja spontanog disanja i izbjegavanja atrofije dijafragme (16).

Inspiratorni volumen

Pulmoprotektivna ventilacija, korištenjem manjih respiracijskih volumena u bolesnika oboljelih od ARDS-a (6 ml/kg ITT vs. 12 ml/kg/ITT), faktor je koji doprinosi smanjenju smrtnosti (17).

Preporučuje 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: $45,5 \text{ kg} + 0,9 \text{ kg} \times (\text{visina /cm/} - 152)$.

Pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP)

PEEP je jedan od najznačajnijih faktora koji poboljšava oksigenaciju i smanjuje vjerojatnost nastanka mehaničkom ventilacijom inducirane ozljede pluća (engl. *Ventilator Induced Lung Injury* – VILI). Razina PEEP-a 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-a u ventilaciji ovih bolesnika iznosi 5 mbar, a više je načina određivanja optimalnih razina PEEP-a:

- izračun gornje i donje točke infleksije iz petlje tlakovo-

TABLICA 1.

Niži PEEP/viši FiO_2	Namijenjeno bolesnicima s blagim ARDS-om ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ 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/niši FiO_2	Namijenjeno bolesnicima s umjerenim i teškim ARDS-om ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ 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

lumen na aparatu za mehaničku ventilaciju (uz pretpostavku konstantnog protoka tijekom inspirija)

- ezofagealna manometrija i izračun transpulmonalnog tlaka ($P_{\text{tp}} = P_{\text{alv}} - P_{\text{ip}}$)
- ultrasonografija pluća
- električna impedancijska tomografija
- kompjuterizirana tomografija
- ARDSNet PEEP/ FiO_2 tablice.

Preporučuje se korištenje ARDSNet PEEP/ FiO_2 tablica koje su jednostavne za korištenje iako ne pružaju individualiziranu prilagodbu vrijednosti PEEP-a svakom bolesniku, zadovoljavajućeg su ishoda liječenja u odnosu na druge metode izračuna (11, 18), a znatno smanjuju radno opterećenje liječnika i sestara te umanjuju rizik od širenja infekcije korištenjem dijagnostičke opreme (tablica 1.).

Ciljana SpO_2 prema ARDSNet protokolu je između 88 i 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 s ciljem ostvarivanja minutnog volumena ventilacije od 100 ml/kgTT/min.

- Preporučuje se startni omjer I : E = 1 : 2. Ako dolazi do pojave dinamičke hiperinflacije (kao posljedice prisustva intrinzičkog PEEP-a u bolesnika s 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 ($\tau = R \times C$).
- Preporučuje se podešavanje frekvencije ventilacije da bi se u plinskim analizama arterijske krvi ostvarilo pH 7,3 – 7,45 te $\text{PaCO}_2 < 7$ kPa (11, 19).
- Permisivna hiperkapnija, koncept zagovaran u literaturi prema kojem se može tolerirati PaCO_2 do 10 kPa, fak-

tor je rizika za razvoj akutnog zatajenja desne klijetke i povećane smrtnosti bolesnika s ARDS-om (19, 20) te se ne preporučuje.

- Preporučuje se maksimalna frekvencija ventilacije $< 35/\text{min}$.
- Ako perzistira respiracijska acidoza ($\text{pH} < 7,15$ uz hiperkapniju), može se povećavati inspiratorni volumen u kolicima od 1 ml/kg/ITT.

Plato tlaka i ΔP (*driving pressure*)

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

P_{plat} je tlak koji ventilator vrši nad alveolama i malim dišnim putovima, 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 s poboljšanim ishodom liječenja (21) 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 (22, 23) te se preporučuju vrijednosti $\Delta P < 15$ mbar (23).

Recruitment manevri

Recruitment manevri periodički se provode s ciljem otvaranja (regrutiranja) kolabiranih alveola. Najčešće korišteni *recruitment* manevr je konstantni tlak u dišnim putovima 35 – 40 mbar u trajanju 30 – 40 sekundi, nakon čega se tlak gradualno smanjuje do željene razine PEEP-a. Prema metaanalizi koja je analizirala 10 istraživanja na uzorku od 1658 bolesnika, rutinsko provođenje *recruitment* manevra u bolesnika s ARDS-om smanjuje smrtnost tijekom boravka u jedinici intenzivne medicine, no nema utjecaja na unutarbolničku ili 28-dnevnu smrtnost (24).

Sukladno tome, ne preporučuje se rutinsko provođenje *recruitment* manevra svim bolesnicima, no preporučuje se ciljano provođenje *recruitment* manevra u bolesnika kod kojih je došlo do kolapsa alveola uslijed dijagnostičko terapijskih intervencija (bronhoskopija, trahealna sukcija, odvajanje od ventilatora tijekom transporta i sl.).

Ventilacija u pronacijskom položaju

Korištenje ventilacije u pronacijskom položaju smanjuje gravitacijom inducirani kolaps alveola smještenih u dorzobazalnim regijama pluća i smanjuje razliku u transpulmonalnim tlakovima ventralnih i dorzalnih regija pluća. Dokazan je utjecaj na smanjenje smrtnosti u bolesnika s ARDS-om (25), no isto tako povećano je radno opterećenje medicinskih sestara u njezi takvih bolesnika.

Bolesnici koji imaju očuvanu popustljivost pluća, a nisu intubirani i mehanički ventilirani, pokazuju značajno poboljšanje PaO_2 u pronacijskom položaju te se redovitim okretanjem u potrbušni položaj može izbjeći endotrahealna intubacija i moguće komplikacije mehaničke ventilacije u ovih bolesnika (7, 26).

U bolesnika koji su intubirani i mehanički ventilirani potrebno je, osim jasne kliničke koristi, uzeti u obzir i opterećenje medicinskog osoblja kao i povećani rizik zaraze tijekom okretanja bolesnika (npr. u slučaju nehotičnog odvajanja bolesnika od ventilatora). Stoga se ventilacija u pronacijskom položaju uvjetno preporučuje ako 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-a povećava unutarbolnički mortalitet (dominantno kao posljedica inducirane hemodinamske nestabilnosti), uz iznimku bolesnika kojima je $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 64$ mmHg. S obzirom na sve navedeno, ne preporučuje se korištenje HFOV-a.

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 i/ili torakalnih drenova) i zdravstvenim djelatnicima (u vidu oštećenja zaštitne odjeće) kao i sprječavanje razvoja posttraumatskoga stresnog poremećaja tijekom perioda mehaničke ventilacije u jedinici intenzivne medicine.

Cilj relaksacije mehanički ventiliranih bolesnika je izbjegavanje asinkronije bolesnik/ventilator te sprječavanja ozljede pluća uslijed visokih transpulmonalnih tlakova tijekom pokušaja spontanog disanja (27).

Tijekom rane faze mehaničke ventilacije preporučuje se sedacija midazolamom (0,05 – 0,1 mg/kg/h) ili propofolom (TCI 2-3 $\mu\text{g}/\text{ml}$) u kontinuiranoj infuziji s ciljem održavanja stupnja sedacije 5 – 6 prema *Ramsay* skali sedacije.

Preporučuje se relaksacija rokuronijevim bromidom tijekom prvih 48 sati ventilacije u bolesnika kojima je $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ mmHg u dozi 10 – 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Tijekom kasnije faze mehaničke ventilacije i tijekom odvajanja bolesnika od ventilatora preporučuje se sedacija dekmedetomidinom u dozama 0,3 – 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ u kontinuiranoj infuziji s ciljem održavanja stupnja sedacije 2 – 3 prema *Ramsay* skali sedacije.

Izvantjelesne metode respiratorne potpore

Veno-venska ekstrakorporalna membranska oksigenacija (VV-ECMO) i ekstrakorporalno odstranjivanje ugljičnog dioksida (ECCO₂R) dobro su dokumentirane metode adjuvantnog liječenja bolesnika s ARDS-om kojima se pribjegava kada se mehaničkom ventilacijom ne može ostvariti adekvantna oksigenacija ili odstranjenje ugljičnog dioksida.

Rezultati postojećih istraživanja dali su konfliktne zaključke (28, 29) uz određene specifičnosti vezane za bolesnike oboljele od COVID-19 (30), stoga se rutinsko korištenje ECMO-a ne preporučuje. Međutim, ECMO je vijabilni terapijski modalitet te se može razmotriti u bolesnika u kojih su svi drugi modaliteti respiracijske potpore zakazali.

LITERATURA

1. Yang X, Yu Y, Xu J i sur. 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* 2020;8:475–81. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
2. 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* March 2020;34:101623. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
3. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD i sur. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–33. DOI:10.1001/jama.2012.5669.
4. COVID-19. Hdib.hr. Dostupno na: <https://hdib.hr/covid19/>. Datum pristupa: 25. 6. 2020.
5. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care* 2019;23:258. DOI:10.1186/s13054-019-2539-x.
6. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA i sur. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Chest* 2017;151:181–92. DOI:10.1016/j.chest.2016.09.001.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020;24:154. DOI:10.1186/s13054-020-02880-z.
8. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia* 2020;75:843–7. DOI:10.1111/anae.15073.
9. McEnery T, Gough C, Costello RW. COVID-19: Respiratory support outside the intensive care unit. *Lancet Respir Med* 2020;8:538–9. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30176-4.
10. Brewster DJ, Chrimes NC, Do TB i sur. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust* 2020;212:472–81. DOI:10.5694/mja.2.50598.
11. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N i sur. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–36. DOI:10.1056/NEJMoa032193.
12. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, Donati KDG, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:2776–80. DOI:10.26355/eurrev_202003_20549.
13. 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;85:1014–23. DOI:10.23736/S0375-9393.19.13418-9.
14. 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. DOI:10.1371/journal.pone.0035797.
15. 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.
16. 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;5:291. DOI:10.21037/atm.2017.07.19.
17. 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;342:1301–8. DOI:10.1056/NEJM200005043421801.
18. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care* 2015;60:1688–704. DOI:10.4187/respcare.04409.
19. Repessé X, Vieillard-Baron A. Hypercapnia during acute respiratory distress syndrome: the tree that hides the forest! *J Thorac Dis* 2017;9:1420–5. DOI:10.21037/jtd.2017.05.69.
20. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C i sur. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016;42:862–70. DOI:10.1007/s00134-015-4141-2.
21. 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.

22. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS i sur. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747–55. DOI:10.1056/NEJMsa1410639.
23. 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;46:300–6. DOI:10.1097/CCM.0000000000002838.
24. Hodgson C, Goligher EC, Young ME i sur. 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.
25. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB i sur. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:332–41. DOI:10.1007/s00134-013-3194-3.
26. Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e48.
27. 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;40:1578–85. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182451c40.
28. Combes A, Hajage D, Capellier G i sur. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1965–75. DOI:10.1056/NEJMoa1800385.
29. Parekh M, Abrams D, Brodie D. Extracorporeal techniques in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2017;5:296. DOI:10.21037/atm.2017.06.58.
30. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020;8:e24. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30119-3.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Jasminka Peršec, prim. dr. med.
 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i
 intenzivnu medicinu
 Klinička bolnica Dubrava
 Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb
 e-mail: anesteziija.predstojnica@kbd.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. svibnja 2020./May 6, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. lipnja 2020./June 25, 2020

