



Disfunkcija ošita uzrokovana mehaničkom ventilacijom – patofiziologija i terapijske mogućnosti

Diaphragm dysfunction induced by mechanical ventilation – pathophysiology and treatment options

Iva Pažur¹ , Josipa Kovačić¹, Ognjen Ožegić¹

¹Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori

OŠIT – patofiziologija;
MIŠIĆNA ATROFIJA – etiologija, patofiziologija;
MIŠIĆNA SLABOST – etiologija, patofiziologija;
MEHANIČKA VENTILACIJA – metode, neželjeni učinci;
HIPNOTICI I SEDATIVI – terapijska uporaba;
NEUROMIŠIĆNI BLOKATORI – terapijska uporaba;
ODVAJANJE OD VENTILATORA;
INTERAKTIVNA POTPORA VENTILACIJI;
RESPIRATORNI DISTRES SINDROM – liječenje;
INTENZIVNO LIJEČENJE; COVID-19

Descriptors

DIAPHRAGM – physiopathology;
MUSCULAR ATROPHY – etiology, physiopathology;
MUSCLE WEAKNESS – etiology, physiopathology;
RESPIRATION, ARTIFICIAL – adverse effects, methods;
HYPNOTICS AND SEDATIVES – therapeutic use;
NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS – therapeutic use; VENTILATOR WEANING;
INTERACTIVE VENTILATORY SUPPORT;
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME – therapy;
CRITICAL CARE; COVID-19

Adresa za dopisivanje:

Iva Pažur, dr. med.,
<https://orcid.org/0000-0002-1352-8977>
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu
i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice,
Vinogradska cesta 29, Zagreb,
e-pošta: ivapr3@gmail.com
Primljeno 23. veljače 2021.,
prihvaćeno 15. rujna 2021.

SAŽETAK. Disfunkcija ošita se javlja kod 60 – 80% bolesnika koji su podvrgnuti mehaničkoj respiracijskoj potpori u jedinicama intenzivnog liječenja. Patofiziološki procesi koji dovode do disfunkcije toga najvažnijeg respiracijskog mišića započinju već nakon 24 sata mehaničke ventilacije. Disfunkcija ošita značajno doprinosi otežanom odvajanju bolesnika od ventilatora, produljenju mehaničke ventilacije, povećanju morbiditeta i mortaliteta bolesnika. Etiologija disfunkcije ošita uzrokovane mehaničkom ventilacijom (engl. *ventilator induced diaphragm dysfunction* – VIDD) složena je i ovisna o više čimbenika, uključuje neusklađenost disanja između bolesnika i ventilatora, višednevnu vazopresornu potporu, ali i metaboličke i upalne promjene u mišićnom tkivu kod kritično oboljelih. Uz liječenje osnovnog uzroka zatajenja disanja, temelj uspješne prevencije i liječenja VIDD-a predstavlja pravilno titriranje sedativa i mišićnih relaksansa, praćenje udjela spontane respiracijske aktivnosti, odabir proporcionalnih modaliteta ventilacije čija potpora spontanom disanju u odnosu na konvencionalne modalitete nije konstantna, već je proporcionalna spontanoj respiracijskoj aktivnosti. S ciljem prikaza najnovijih spoznaja iz područja patofiziologije i liječenja VIDD-a stručnoj javnosti, elektronički su pretraživane baze podataka *PubMed*, *Medline* i *Google Scholar*. Naše pretraživanje je bilo ograničeno na randomizirana klinička istraživanja i na pregledne radove na engleskom jeziku koji su uključivali bolesnike starije od 18 godina, a koji su bili publicirani u razdoblju od 2016. do 2021., korištenjem rječnika MeSH (engl. *medical subject headings*). **Zaključak:** Pandemija virusa SARS-CoV2 posebno je aktualizirala tematiku mehaničke ventilacije kao „*life saving*“ metode liječenja koja može uzrokovati i značajne nuspojave poput disfunkcije ošita. Neprestano se razvijaju i usavršavaju nove strategije i modalitete mehaničke ventilacije s ciljem zaštite pluća, ali i ošita. Provođenjem mehaničke ventilacije s ciljem zaštite ošita smanjuju se vrijeme trajanja mehaničke ventilacije, incidencija komplikacija poput višestrukoga organskog zatajenja te posljedično i mortalitet.

SUMMARY. Majority of mechanically ventilated patients in intensive care units (ICU) suffer from diaphragm dysfunction. It occurs in approximately 60 to 80 % of such patients. Early after the initiation of mechanical ventilation pathophysiological processes leading to diaphragm dysfunction are triggered. Inadequate diaphragm function significantly contributes to difficult weaning, prolonged mechanical ventilation as well as increased morbidity and mortality. Etiology of ventilation induced diaphragm dysfunction (VIDD) is complex and multifactorial. Metabolic and inflammatory changes in muscular tissue are one of the hallmarks of critical illness and together with patient-ventilator asynchrony and prolonged vasopressor support play a key role in VIDD pathophysiology. Treatment of primary cause of respiratory insufficiency is of utmost importance, but besides this, adequate titration of sedatives and muscle relaxants, monitoring of respiratory mechanics and deployment of proportional modes of ventilation are of great significance in prevention and treatment of VIDD. Proportional modes offer support to spontaneous breathing. However, unlike the conventional modes, this support is not constant, it changes with every breath, offering assistance that is proportional to activity of respiratory muscles. The aim of this article was to offer an insight into latest data from scientific literature to healthcare providers. The electronic search of Pubmed, Medline and Google Scholar was conducted by using MeSH (Medical Subject Headings) terms. Our search was limited to randomized controlled trials and review articles written in English, which were published from 2016 to 2021 and conducted on adult patients. **Conclusion:** During the pandemic of SARS-CoV-2, the importance of mechanical ventilation with all its aspects came into the focus of medical community. Mechanical ventilation is considered as a life saving method of treatment, but serious adverse effects such as dysfunction of diaphragm can be encountered. There are ongoing developments of new strategies and modes of mechanical ventilation aiming at protection of lungs and diaphragm. Diaphragm protective mechanical ventilation reduces the duration of mechanical ventilator support, decreases the incidence of severe complications such as multiple organ failure and consequently mortality.

U jedinicama intenzivnog liječenja bolesnici mogu biti intubirani i mehanički ventilirani zbog respiracijske insuficijencije različite etiologije. U ranijim publikacijama prepoznato je da osim korisnih učinaka za ljudski organizam mehanička ventilacija može imati neke izrazito štetne učinke kako na pluća tako i na čitav organizam pa su opisane komplikacije poput volutraume, barotraume, atelektotraume i biotraume. Navedena oštećenja pluća mogu potaknuti pojačano oslobađanje citokina s posljedičnim razvojem višestruke organske disfunkcije i zatajenja (engl. *multiple organ failure* – MOF). S vremenom je uočeno da osim pluća i ošit treba zaštititi od neželjenih posljedica mehaničke potpore dišnom sustavu.¹

Ventilatorom inducirana disfunkcija ošita (engl. *ventilator induced diaphragm dysfunction* – VIDD) predstavlja specifičan oblik miotraume u subpopulaciji bolesnika na intenzivnom liječenju.² VIDD se definira kao promjena u strukturi i kontraktilnoj funkciji ošita koja je uzrokovana mehaničkom ventilacijom. Atrofija, ozljeda i slabost dijafragme mogu se javiti već unutar 24 – 48 sati od započinjanja mehaničke ventilacije, a opseg ozljede ošita korelira s duljinom trajanja mehaničke ventilacije.^{2–4} VIDD smatramo jednim od glavnih čimbenika otežanog odvajanja od strojne respiratorne potpore (engl. *weaninig*) koji značajno utječe na trajanje mehaničke ventilacije, neuspješnost odvajanja od ventilatora te na mortalitet tih bolesnika.^{5,6} S obzirom na velik klinički značaj uz prevalenciju ovog poremećaja, cilj ovoga rada bio je napraviti pregled novijih znanstvenih i stručnih članaka koji obrađuju problem disfunkcije dijafragme uzrokovane mehaničkom ventilacijom, a s naglaskom na patofiziologiju dijafragmalne disfunkcije te današnje spoznaje o preventivnim i terapijskim mogućnostima.

Za potrebe ovoga rada elektronički su pretraživane baze podataka *PubMed*, *Medline* i *Google Scholar*. Naše pretraživanje je bilo ograničeno na randomizirana klinička istraživanja i na pregledne radove na engleskom jeziku koji su uključivali bolesnike starije od 18 godina, a koji su bili publicirani u razdoblju od 2016. do 2021., korištenjem ključnih riječi MeSH (engl. *medical subject headings*).

Anatomija ošita

Ošit je najvažniji respiratorni mišić. Odlikuje ga specifičan kupolast oblik čije mišićne niti prema sredini prelaze u tetivne niti oblikujući tetivno središte. Kontrakcijom mišićnih niti ošita spušta se tetivno središte stvarajući gradijent tlaka između atmosfere i alveola u plućima omogućavajući protok zraka u smjeru pluća i posljedično širenje plućnog tkiva tijekom udisaja. Osjetnu i motoričku inervaciju ošit dobiva od freničnog živca.

Epidemiologija VIDD-a

U populaciji bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja kod kojih je potrebna intubacija i mehanička ventilacija, prevalencija dijafragmalne disfunkcije premašuje 60% i može doseći i 80%⁵ u nekim slučajevima otežanog odvajanja od respiratora.⁷ Kako bi se predvidjelo koji će se bolesnici uspješno odvojiti od ventilatora provodi se pokušaj spontanog disanja (engl. *spontaneous breathing trial* – SBT). Otežanim odvajanjem bolesnika od strojne ventilacije smatra se postizanje odvajanja nakon provedena do tri SBT-a, odnosno odvajanje unutar 7 dana od prvog SBT-a. Produljeno odvajanje bolesnika od strojne ventilacije odnosi se na tri ili više neuspješnih SBT-a ili odvajanje dulje od 7 dana nakon inicijalnog SBT-a.^{8,9} Neuspješna ekstubacija stoji u korelaciji s progresivnim povećanjem mortaliteta – od 19% kod bolesnika koji su dan nakon prvog pokušaja odvajanja od respiratora i dalje mehanički ventilirani do njih 37% nakon 10 dana.⁶

Patofiziologija disfunkcije ošita uzrokovane mehaničkom ventilacijom

Patofiziologija VIDD-a je složena kao i općenit pojam miopatije kod kritične bolesti (engl. *critical illness myopathy* – CIM). CIM najčešće zahvaća respiracijske mišiće i proksimalne mišićne skupine ekstremiteta, dok su mišići koji dobivaju inervaciju od kranijalnih živaca uglavnom pošteđeni.¹⁰ Incidencija CIM-a u jedinicama intenzivnog liječenja kreće se od 25% do 83%, ovisno o uzročnoj kritičnoj bolesti.¹⁰ U većini slučajeva CIM ostaje neprepoznat dok ne nastupi nemogućnost odvajanja bolesnika od mehaničke respiratorne potpore. Patofiziologija CIM-a nije u potpunosti razjašnjena. Prema recentnoj literaturi smatra se da uključuje promjene u metabolizmu miocita, elektrofiziologiji i mikrovaskulaturi mišića.^{10,11} U sklopu sistemnoga upalnog odgovora kakav se odvija primjere u sepsi, pokreće se i upalni odgovor u mišićima. Oslobađaju se slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen species* – ROS) iz neutrofila, a aktivacijom transkripcijskog faktora NF kappa b (*nuclear factor kappa b*) sintetiziraju se proinflammatorni citokini (TNF alfa, IL6, IL1), koji na razini mitohondrija inhibiraju piruvat dehidrogenazu i aerobni metabolizam. Uslijed nedostatnih količina ATP-a (adenozin trifosfat) nastaje stanični energetska deficit. Mitohondriji su poznati kao glavni izvor ROS-a. U biopatima ošita, na animalnim modelima, nađene su povećane razine superoksida dismutaze, markera oksidativnog stresa.¹² Energetskom deficitu doprinosi i deficit glukoze kao energetskog supstrata. Jedan od pretpostavljenih mehanizama CIM-a je i nedostatna opskrba mišića glukozom zbog izostanka translokacije GLUT4 (*glucose transporter 4*) na sarkolemalnu membranu.¹³ Također, sekvencioniranjem RNA kod CIM-bolesnika nađena je promije-

njena ekspresija gena koji su uključeni u proces kontrakcije mišića.¹⁴ Atrofiji mišića doprinosi i neuropatija kritične bolesti (engl. *critical illness neuropathy* – CIN) koja s degeneracijom aksona i inaktivacijom natrijevih kanala dovodi do smanjene podražljivosti perifernih živaca i njihove disfunkcije.¹⁵ Osim promjena na aksonima, poremećena je i regulacija ekscitabilnosti mišićne membrane tijekom kritične bolesti uslijed inaktivacije ionskih natrijskih kanala na mišićnoj staničnoj membrani, otežanog stvaranja akcijskog potencijala i mišićne kontrakcije.¹⁵

Na razini mikrovaskulature, slobodni radikali kisika i proupalni citokini oštećuju kapilarni endotel doprinoseći edemu zahvaćenog tkiva, aktivaciji koagulacije i nastajanju mikrotromba. Posljedično dolazi do sloma mikrocirkulacije i insuficijentne perfuzije mišića. Disregulacija upalnog procesa dovodi, na razini mišića, do atrofije i gubitka kontraktilne funkcije miofibrila te do smanjenja snage mišićne kontrakcije.¹⁶ Zbog svega navedenog razvijaju se mišićni umor i slabost.^{12,17} Imobilizacija, upala i visoka životna dob doprinose ranije navedenim procesima. Sve navedeno utječe na mišiće tijela u cjelini, a u slučaju ošita mehanička ventilacija može predstavljati dodatnu noksu.

Uloga farmakoterapije u jedinici intenzivnog liječenja na razvoj VIDD-a

Analgetici, sedativi i mišićni relaksansi

Analgetici i sedativi su sastavni dio terapije bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Kod bolesnika koji zahtijevaju invazivni oblik mehaničke respiracijske potpore, odnosno endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju, propisujemo ih s ciljem smanjivanja boli, napetosti i neugode prilikom zbrinjavanja dišnog puta, same mehaničke ventilacije, ali i radi kupiranja boli uslijed različitih invazivnih postupka koji su dio dijagnostike i liječenja bolesnika u JIL-u. Također, analgetici i sedativi olakšavaju interakciju bolesnik – ventilator smanjujući njihovu neusklađenost te na taj način djeluju protektivno na plućni parenhim i ošita.¹⁸ Pretjerana spontana respiracijska aktivnost bolesnika može dovesti do samonanošenja ozljede pluća (engl. *patient self inflicted lung injury* – P-SILI). Spontano disanje generira negativni intrapleuralni tlak koji udružen s pozitivnim tlakom u dišnom putu od strane ventilatora povećava transpulmonalni tlak koji rezultira velikim respiracijskim volumenom, vazodilatacijom i plućnim edemom. U tom kontekstu supresija spontanog disanja analgeticima i sedativima zaštićuje plućni parenhim.

Opioidi su temelj liječenja boli tijekom mehaničke ventilacije, a najzastupljeniji su jaki opioidi poput morfija, fentanila ili sufentanila. Primjena remifentanila, kao relativno novog opioida, povezuje se s kraćim

trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIL-u u odnosu na druge opioide.¹⁹

U kliničkoj praksi najčešće korišteni lijekovi koji djeluju kao sedativi ili hipnotici, ovisno o dozi, jesu benzodiazepini, propofol i deksmedetomidin.

Benzodiazepini se povezuju s povećanom incidencijom delirija, predubokom sedacijom i produženim odvajanjem bolesnika od respiratora.

Propofol može izazvati propofolski infuzijski sindrom (engl. *propofol infusion syndrome* – PRIS) s mogućim fatalnim posljedicama. Stoga se njegova primjena kao sedativa u kontinuiranoj infuziji izbjegava.

Deksmedetomidin, kao relativno novije primjenjivani sedativ, za razliku od prethodno spomenutih lijekova ne izaziva depresiju disanja i ima analgetski učinak. Agitiranost bolesnika i delirij česti su kod bolesnika koji su mehanički ventilirani i doprinose otežanom odvajanju od ventilatora. Deksmedetomidin smanjuje rizik nastanka delirija. Povezuje se s bržim odvajanjem od ventilatora i kraćim boravkom na intenzivnoj skrbi, ali bez učinka na mortalitet i trajanje delirija kod bolesnika u JIL-u.²⁰ Od nuspojava najizraženije su hipotenzija i bradikardija.

U slučaju teškog oblika ARDS-a (engl. *adult respiratory distress syndrome*), uz potrebu za postavljanjem bolesnika u potrbušni položaj (engl. *prone position*), asinkroniju i jako izražen poticaj disanju (engl. *respiratory drive*), u terapiju se uz analgosedaciju uvode i mišićni relaksansi u kontinuiranoj infuziji kroz 24 do 48 sati.^{21,22} Prema kemijskoj strukturi mišićni relaksansi pripadaju benzoizokinolinskoj (atrakurij, cisatrakurij, mivakurij) ili aminosteroidnoj skupini (rokuronij, vekuronij). Primjena mišićnih relaksansa u JIL-u dovodi do imobilizacije bolesnika i povećanog rizika od komplikacija poput mišićne atrofije, ozljede perifernih živaca, dekubitusa i razvoja duboke venske tromboze, kao i akcidentalne budnosti relaksiranog bolesnika uslijed plitke analgosedacije.²³

Preduboka analgosedacija je povezana s povećanom incidencijom delirija, produženim odvajanjem bolesnika od strojne ventilacije i povećanim mortalitetom.¹⁸ Osim što doprinosi atrofiji ošita i produženom odvajanju od respiratora, analgosedacija može izazvati ili pogoršati hemodinamsku nestabilnost bolesnika zahtijevajući uvođenje vazopresora u terapiju.

Stoga je analgosedaciju i mišićnu relaksaciju potrebno pažljivo titrirati, redovito procjenjujući klinički status bolesnika, laboratorijske nalaze i postavke ventilatora kako bi se njihova primjena ograničila na što je moguće kraći period.

Zaključno, potrebno je postići balans između preduboke sedacije i pretjerane spontane respiracijske aktivnosti tijekom mehaničke ventilacije koja može potencirati ozljedu pluća i ošita.

Vazoaktivni lijekovi

Rezultati randomiziranoga kliničkog istraživanja autora Wolfe i sur. ukazuju da uporaba vazoaktivnih lijekova predstavlja rizičan faktor, neovisno o postojanju ranije utvrđenih čimbenika rizika za razvoj mišićne slabosti bolesnika na intenzivnom liječenju.²⁴ Trajanje medikamentozne vazoaktivne potpore i ukupna dnevna doza noradrenalina neovisni su predviđajući čimbenici za pojavu mišićne slabosti bolesnika na intenzivnom liječenju. Za svaki mikrogram noradrenalina po kilogramu tjelesne mase koji bolesnik dnevno primi rizik od razvoja mišićne slabosti povećava se za 1%.²⁴ Na području kardiovaskularnih lijekova s potencijalnim pozitivnim djelovanjem na funkciju mišića istraživanja s levosimendanom pokazala su njegovu moguću povoljnu ulogu u oporavku mišićne funkcije.²⁵ Levosimendan se kao inodilatator primarno koristi kod akutnoga srčanog zatajenja. Povećava osjetljivost troponina C na kalcij, te tako povećava kontraktilnost tijekom sistole bez dodatnog opterećenja stanice kalcijem i bez dodatne potrošnje kisika. Zasad je provedeno pilot-istraživanje na 19 bolesnika s ejectionskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF) od $34 \pm 8\%$, od kojih se 8 odvojilo od ventilatora nakon prvog SBT-a.²⁶ Kod preostalih 11 bolesnika provedeno je liječenje levosimendanom. Tijekom drugog SBT-a zabilježen je porast parcijalnog tlaka kisika (93 ± 34 vs. 67 ± 28 mm Hg, $p=0,03$) i saturacije centralne venske krvi ($66 \pm 11\%$ vs. $57 \pm 9\%$, $p=0,02$) u odnosu na prvi SBT. U 9 od 11 ispitanika koji su liječeni levosimendanom provedeno je uspješno odvajanje od mehaničke ventilacije. Iako nije dokazana razlika u neuromehaničkoj funkciji ošita između skupine s levosimendanom i placebo skupine, zaključeno je kako se poboljšanjem sistoličke i dijastoličke funkcije srca omogućava i brže odvajanje od ventilatora.²⁶ Naravno, potrebna su daljnja istraživanja na većem uzorku ispitanika.

Metilksantini

S metilksantinima (teofilin i aminofilin) kao bronhodilatatorima postoje dugogodišnja iskustva u kliničkoj praksi u liječenju bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB). Osim bronhodilatacijskog učinka teofilin stimulira mrežu neurona u respiracijskom centru, povećava aktivnost respiracijskih mišića uključujući i ošit, međurebrene mišiće, kao i poprečni abdominalni mišić.²⁷ Osim poznatog mehanizma djelovanja kao inhibitor fosfodiesteraze, važno je istaknuti da se teofilin odlikuje antiinflamatornim i antinociceptivnim učinkom. Inhibira NFκB (engl. *nuclear factor kappa beta*), transkripcijski faktor za proinflatorne citokine i pojačava aktivnost IL-10 (interleukin 10) koji djeluje protuupalno. Kim i sur. su u istraživanju provedenom na 40 ispitanika dokazali kako teofilin značajno povećava pokretljivost

ošita kod bolesnika s VIDD-om.²⁸ Međutim, isto nije uočeno kod bolesnika kojima nije dijagnosticiran VIDD. Od 40 ispitanika koji su bili uključeni u istraživanje, 21 ih je primilo teofilin u dozi od 200 mg dnevno. U teofilinskoj skupini zabilježene su značajno veće ekscurzije ošita u odnosu na kontrolnu skupinu ($6,9 \pm 9,1$ mm vs $0,5 \pm 5,7$ mm, $p = 0,02$). Procjena ekscurzija ošita obostrano provedena je uz pomoć ultrazvuka. Ultrazvučna sonda se postavlja u razini donjih rebara u središnjoj aksilarnoj liniji s lijeve i desne strane, čime se prikaže stražnje područje ošita obostrano. Tijekom udisaja kontrakcije ošita se bilježe u ultrazvučnom M-modu, a amplituda ekscurzija se mjeri u vertikalnoj osi od osnovne linije do najviše točke amplitude u udisaju. Ultrazvučno se VIDD dijagnosticira kad su ekscurzije ošita manje od 10 mm ili ih nema.^{28,29}

Posljedice interakcije bolesnika i ventilatora

Tijekom mehaničke ventilacije bolesnika na intenzivnoj skrbi dolazi do interakcije uređaja za mehaničku ventilaciju i ljudskog organizma. S obzirom na to da kod bolesnika u JIL-u uglavnom postoje spontani pokušaji disanja, za nadležnog kliničara predstavlja izazov pravodobno pratiti promjene u mehanici disanja i na adekvatan način mijenjati postavke ventilatora kako bi se izbjegla neusklađenost uređaja i bolesnika. Općenito, jedan od ciljeva mehaničke ventilacije kod bolesnika jest smanjenje rada disanja (engl. *work of breathing* – WoB) kako ne bi došlo do nepotrebne potrošnje kisika i opterećenja kardiovaskularnog sustava čija je rezerva ionako kompromitirana kod mnogih bolesnika u JIL-u. U normalnim okolnostima na perfuziju respiracijskih mišića odlazi oko 2% srčanoga minutnog volumena, dok kod respiracijske insuficijencije taj udio raste i do 40%. S druge strane, nastoji se ograničiti pretjerana mehanička potpora koja dovodi do atrofije ošita i njezine disfunkcije. Također, pretjerano opterećenje ošita koje dovodi do hipertrofije mišića ima negativan učinak na odvajanje od mehaničke ventilacije. Ovdje razlikujemo koncentrični i ekscentrični tip opterećenja.² Koncentrični tip mogu uzrokovati povećan rad disanja tijekom udisaja, nedostatna tlačna potpora disanju tijekom mehaničke ventilacije i neusklađenost ventilatora i bolesnika. U slučaju premalog PEEP-a (engl. *positive end-expiratory pressure*), prevelikog smanjenja volumena pluća na kraju ekspirija i prisutnosti neusklađenosti između bolesnika i ventilatora, razvija se ekscentrično opterećenje koje predstavlja veći rizik za razvoj VIDD-a. Ekscentrično opterećenje nastaje uslijed kontrakcije mišićnih vlakana ošita tijekom izdisaja, kada bi fiziološki trebalo doći do njihovog produljenja, sa svrhom prevencije atelektaza i održavanja plućnog volumena.³⁰ Dakle, kod ekscentričnog opterećenja, za razliku od koncentričnog, ošit je aktivan tijekom izdisaja. Do opisanog slu-

čaja dolazi kada zadano vrijeme trajanja udisaja i izdisaja nije usklađeno s duljinom trajanja bolesnikovog udisaja, što je centralno determinirano, odnosno kontrolirano neuronima u centru za disanje na temelju ulaznih signala s periferije. U oba slučaja dolazi do ozljede mišića i mišićne slabosti, kao i u slučaju prekomjerne mehaničke potpore disanju. Dakle, potrebno je postići ravnotežu između mehaničke asistencije dišnim mišićima i njihove spontane aktivnosti koja sama po sebi često nije dovoljna da bi se ostvarila adekvatna izmjena kisika i ugljičnog dioksida. Prevaga na jednu ili drugu stranu dovodi do disfunkcije ošita, odnosno miopatije koja rezultira otežanim odvajanjem bolesnika od mehaničke ventilacije, što u konačnici ima negativan efekt na ishod liječenja.³¹

Neadekvatna mehanička potpora respiraciji, osim na dišni sustav, ima i neposredne posljedice na funkciju kardiovaskularnog sustava. Povećani intratorakalni tlak nameće tlačno opterećenje desnom srcu povećavajući plućnu vaskularnu rezistenciju, a istodobno smanjuje priljev krvi u desno srce kompromitirajući tako njegovu funkciju i smanjujući srčani minutni volumen sa svim posljedicama koje ono ima na organizmu u cjelini. Efekt na lijevo srce je obrnut, smanjeno je volumno i tlačno opterećenje pa je i funkcija lijevog srca poboljšana. U slučaju prejakih spontanijih pokušaja disanja (uslijed premale tlačne potpore, neadekvatne sedacije) negativni tlak u intrapleuralnom prostoru koji stvara ošit u kombinaciji s pozitivnim tlakom u dišnom sustavu koji generira ventilator rezultiraju prevelikim dišnim volumenima koji uzrokuju prekomjernu distenziju alveola i njihovo oštećenje, ali imaju i negativan učinak na plućnu hemodinamiku. Uslijed negativnoga intrapleuralnog tlaka raste transmuralni vaskularni tlak (razlika između intravaskularnog i ekstramuralnog tlaka) te se posljedično povećava perfuzija kroz pluća koja može dovesti do plućnog edema i pogoršanja respiracijske funkcije.³²

U pokušaju da se nadvladaju spomenute zapreke i poboljša sinkronizacija bolesnik – ventilator razvijena je neuralno prilagođena ventilacijska pomoć (engl. *neurally adjusted ventilatory assisted* – NAVA), modalitet ventilacije koji spada u proporcionalne modalitete asistencije. Ključna razlika u odnosu na konvencionalne modalitete jest u tome da tlačna potpora respiratora nije konstantna, već je proporcionalna naporu (veličini mišićne kontrakcije) koji bolesnik izvrši prilikom udisaja i mijenja se kod svakog respiracijskog ciklusa. U modu NAVA koristi se nazogastrična sonda s mikroelektrodama na distalnom kraku koje bilježe električnu aktivnost ošita (EAdi). Putem transezofagealne elektromiografije ventilator asistira bolesniku tijekom udisaja na takav način da je ta asistencija proporcionalna svakom milivoltu električne aktivnosti ošita.²³ Smanjenjem EAdi-a na unaprijed zadan postotak pre-

staje i mehanička potpora, pa imamo dobru usklađenost mehaničke asistencije s trajanjem bolesnikovog udaha, čime se izbjegava neusklađenost s ventilatorom i njezini štetni učinci na mehaniku disanja bolesnika. Istovremeno se postiže fiziološka asistencija ošitu izbjegavajući razvoj VIDD-a. Zaključno, mehanička tlačna potpora u modalitetu NAVA tijekom inspirija nije ni prevelika ni premala, nego je proporcionalna bolesnikovom naporu.

Kako ispravno procijeniti ventiliramo li dobro bolesnika i je li je naša ventilacija protektivna za pluća i ošit?

Klinička inspekcija bolesnika može već dati odgovor na ovo pitanje. Prisutnost paradoksalnog disanja kod kojega prilikom udaha dolazi do uvlačenja abdominalne stijenke, a tijekom izdisaja do njezinog izbočenja, ukazuje na slabost ošita.⁵ Ostali alati koji su kliničaru na raspolaganju jesu određivanje mehaničkog indeksa respiratornog pogona u inspiriju $P_{0,1}$. Valvula se na inspiratornom kraku ventilatora zatvori na 100 ms, sprječavajući protok smjese plinova prema bolesniku. Dobivena vrijednost na monitoru $P_{0,1}$ pokazuje nam koliko je snažan poticaj za disanje (engl. *respiratory drive*)²⁴, odnosno je li opterećenost ošita premala ili prevelika. Optimalna vrijednost $P_{0,1}$ je između 1,5 i 3,5 mbar. Vrijednosti defleksije tlaka u dišnom putu (Paw) manje od 1,5 mbara, dok je inspiratorna valvula zatvorena, ukazuju na preslabu aktivnost ošita, a vrijednosti veće od 5 mbara prisutne su kod prejakoga respiratornog poticaja, odnosno kod prejake spontane aktivnosti koja može trigerirati niz ranije navedenih štetnih učinaka na respiraciju i hemodinamiku. Ezofagealni tlak je surogat pleuralnog tlaka pa manometrija ezofagealnim balonom daje korisne podatke o vrijednostima pleuralnog tlaka iz kojih se poznavajući tlak u dišnom sustavu (Paw) može izračunati transpulmonalni tlak (Ptp), odnosno tlak koji je odgovoran za distenziju alveola. Preporuka je da se Ptp, koji je razlika tlaka u dišnom sustavu i pleuralnog tlaka, održava na vrijednostima ispod 20 – 25 mbar kako bi se izbjegla pretjerana distenzija alveola.

COVID-19 i mehanička ventilacija

S obzirom na aktualnost pandemije SARS-CoV-2 i potrebu za mehaničkom ventilacijom bolesnika oboljelih od COVID-19 od kojih neki razvijaju ARDS, odnosno kritični oblik bolesti, potrebno je osvrnuti se na problem mehaničke ventilacije u uvjetima navedene pandemije. Kod bolesnika s progresivnim razvojem hipoksemije, refraktorne na primjenu neinvazivnih oblika oksigenacije (maska s kisikom, visokoprotočna nazalna oksigenacija i neinvazivna ventilacija), pristupa se endotrahealnoj intubaciji i mehaničkoj ventilaciji. Uz etiološko liječenje, mehanička ventilacija pred-

stavlja temelj liječenja ARDS-a. Tijekom proteklih desetljeća došlo je do značajnog napretka u razumijevanju patofiziologije ARDS-a i sukladno tomu i prilagodbe postavki mehaničke ventilacije koja je doprinijela smanjenju mortaliteta od ARDS-a.^{35–37} Respiracijski volumeni se kreću od 4 do 6 ml/kg idealne tjelesne težine, tlak platoa (P_{plat}) trebao bi biti ispod 30 mbara, uz korištenje PEEP-a od minimalno 5 mbar. U slučaju ARDS-a izazvanog virusom SARS-CoV-2 slijede se ranije utvrđeni protokoli protektivne plućne ventilacije.³⁶ Pritom treba napomenuti kako kod infekcije virusom SARS-CoV-2 s razvojem ARDS-a postoje tri različita fenotipa. Prvi fenotip se odlikuje očuvanom popustljivošću pluća, malim brojem rekrutabilnih alveola i teškom hipoksemijom. Povećana je perfuzija pluća te se razvija mimotok. U ovom slučaju treba primijeniti umjerene vrijednosti PEEP-a s ciljem redistribucije plućnog krvotoka prema bolje ventiliranim alveolama. U drugom tipu dominiraju atelektaze. Potrebne su umjerene do visoke vrijednosti PEEP-a i/ili postavljanje bolesnika u potrbušni položaj kako bi se otvorile alveole. Treći tip fenotipa više nalikuje klasičnom ne-COVID-19 ARDS-u s niskom popustljivošću pluća i edemom alveola te se primjenjuju trenutno važeći protokoli za liječenje ARDS-a uz primjenu umjerenih do visokih vrijednosti PEEP-a.^{37,38}

Primjena potrbušnog položaja (engl. *prone position*) tijekom aktualne pandemije pokazala se kao učinkovita, jeftina i relativno jednostavna metoda kojom se može poboljšati oksigenacija bolesnika. Primjenjuje se kod teškog oblika ARDS-a ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg) te je važno početi s potrbušnim položajem što ranije u tijeku bolesti ukoliko nema kontraindikacija i primjenjivati ga u ciklusima od 12 – 18 sati dnevno u periodu od 3 – 5 dana.^{37,39} Apsolutna kontraindikacija za primjenu potrbušnog položaja jest nestabilan prijelom kralježnice, dok se povišen intrakranijalni tlak, hemodinamska nestabilnost, otvorena abdominalna rana, nestabilan prijelom zdjeličnih i dugih kostiju smatraju relativnim kontraindikacijama i potrebno ih je individualno razmotriti za svakog bolesnika. Potrbušni položaj se primjenjuje se kao „rescue“ metoda liječenja kod refraktorne hipoksemije unatoč mehaničkoj ventilaciji s visokim udjelom kisika u inspiratornoj smjesi plinova (FiO_2) i visokim vrijednostima PEEP-a. Naravno, nije učinkovit kod svih bolesnika. Smatra se kako u pronacijskom položaju dolazi do pravilnije distribucije ventilacije i perfuzije te se rasterećuje desno srce. Možemo ga smatrati jednom vrstom *recruitment* manevra.

Zaključak

Mehanička ventilacija, poput svakoga dijagnostičkog ili terapijskog postupka, osim korisnih učinaka za ljudsko zdravlje ima i određene nuspojave koje nastojimo izbjeći ili smanjiti njihov utjecaj. Pritom osim

zaštite pluća u fokus treba staviti i očuvanje funkcije respiracijskih mišića, poglavito ošita. U današnjim izazovnim vremenima, s obzirom na pandemiju SARS-CoV-2, kontroverze oko najbolje moguće strategije koju primjenjujemo u mehaničkoj ventilaciji bolesnika aktualnije su nego ikada. Zaštitom respiracijske muskulature smanjujemo vrijeme trajanja mehaničke ventilacije, smanjuje se incidencija komplikacija od kojih je najteže višestruko organsko zatajenje, poboljšava se ishod liječenja i smanjuje mortalitet. U kontekstu zaštite ošita naglasak je na održavanju adekvatne mehaničke potpore spontanom disanju, imajući u vidu kako pretjerana spontana aktivnost respiracijskih mišića može biti jednako rizična za razvoj VIDD-a kao i potpuno odsutna ili preslaba aktivnost ošita.

LITERATURA

1. Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, Vaporidi K, Beitler JR, Patel BK i sur. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort. *Intens Care Med.* 2020;46(12):2314–26.
2. Schepens T, Dres M, Heunks L, Goligher EC. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(1):77–85.
3. Petrof BJ, Hussain SN. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22:67–72.
4. Peñuelas O, Keough E, López-Rodríguez L, Carriedo D, Gonçalves G, Barreiro E i sur. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill. *Intens Care Med Exp.* 2019; 7(Suppl 1):48.
5. Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest.* 2018;153(4):1040–51.
6. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M i sur. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):772–83.
7. Vetrugno L, Guadagnin GM, Barbariol F, Langiano N, Zangrillo A, Bove T. Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(9):2525–36.
8. Haaksmaa ME, Tuinmana PR, Heunksa L. Weaning the patient: between protocols and physiology. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27:29–36.
9. Ghiani A, Paderewska J, Sainis A, Crispin A, Walcher S, Neurohr C. Variables predicting weaning outcome in prolonged mechanically ventilated tracheotomized patients: a retrospective study. *J Intens Care.* 2020;21;8:19.
10. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *Neurohospitalist.* 2017;7(1): 41–8.
11. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, Burridge J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. *Cochrane Data Syst Rev.* 2015;(3):CD010942.
12. Duan H, Bai H. Is Mitochondrial Oxidative Stress the Key Contributor to Diaphragm Atrophy and Dysfunction in Critically Ill Patients. *Crit Care Res Pract.* 2020;2020:8672939.

13. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A *i sur.* Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):387-96.
14. Llano-Diez M, Fury W, Okamoto H, Bai Y, Gromada J, Larsson L. RNA-sequencing reveals altered skeletal muscle contraction, E3 ligases, autophagy, apoptosis, and chaperone expression in patients with critical illness myopathy. *Skel Muscle.* 2019;9(1):9.
15. Haeseler G, Foadi N, Wiegand E, Ahrens J, Krampfl K, Dengler R *i sur.* Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1239-47.
16. Reid MB, Moylan JS. Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *J Physiol.* 2011;589:2171-9.
17. Dos Santos CC, Batt J. ICU-acquired weakness: mechanisms of disability. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18:509-17.
18. Pearson, SD, Patel BK. Evolving targets for sedation during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(1): 47-52.
19. Klaus DA, de Bettignies AM, Seemann R, Krenn CG, Roth AR. Impact of a remifentanyl supply shortage on mechanical ventilation in a tertiary care hospital: a retrospective comparison. *Crit Care.* 2018;22(1):267.
20. Wang S, Hong Y, Li S, Kuriyama A, Zhao Y, Hu J *i sur.* Effect of dexmedetomidine on delirium during sedation in adult patients in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2021;69:110157.
21. Alhazzani W, Belley-Cote E, Möller MH, Angus DC, Papazian L, Arabi YM *i sur.* Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intens Care Med.* 2020;46(11):1977-86.
22. Hraiech S, Yoshida T, Annane D, Duggal A, Fanelli V, Gacouin A *i sur.* Myorelaxants in ARDS patients. *Intens Care Med.* 2020;46(12):2357-72.
23. Ross Renew J, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *J Intensive Care.* 2020;8:37.
24. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM *i sur.* Impact of Vasoactive Medications on ICU-Acquired Weakness in Mechanically Ventilated Patients. *Chest.* 2018;154(4):781-7.
25. Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, Stegeman DF, van Hees HW, van der Hoeven JG *i sur.* The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):90-5.
26. Kaltsi I, Angelopoulos E, Tzanis G, Sideris A, Tyrovolas K, Kokkoris S *i sur.* Contribution of Levosimendan in Weaning from Mechanical Ventilation in Patients with Left Ventricular Dysfunction: A Pilot Study. *Crit Care Res Pract.* 2019;2019: 7169492.
27. Yokoba M, Katagiri M, Ichikawa T, Takakura A, Ishii N, Kurosaki Y *i sur.* Aminophylline increases respiratory muscle activity during hypercapnia in humans. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:96-101.
28. Kim WY, Park SH, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Koh Y *i sur.* Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *J Crit Care.* 2016;33:145-50.
29. Vetrugno L, Guadagnin GM, Barbariol F, Langiano N, Zangrillo A, Bove T. Ultrasound Imaging for Diaphragm Dysfunction: A Narrative Literature Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(9):2525-36.
30. Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC. Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Crit Care.* 2020;24(1):106.
31. Goligher EC, Dres M, Fan E, Rubinfeld GD, Scales DC, Herridge MS *i sur.* Mechanical Ventilation-induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):204-13.
32. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intens Care Med.* 2020; 46(4):606-18.
33. Kacmarek RM. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Respir Care.* 2011;56(2):140-8.
34. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):606-18.
35. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H *i sur.* Low Tidal Volume versus Non-Volume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement_4):S271-S279.
36. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009;151(8):566-76.
37. Battaglini D, Sottano M, Ball L, Robba C, Rocco P, Pelosi P. Ten golden rules for individualized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *J Intens Med.* 2021. Article in press.
38. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I *i sur.* Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;279:103455.
39. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20:1017.