

Učinkovitost i komplikacije neinvazivne respiratorne potpore, posebice liječenja s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima kod COVID bolesnika

Effectiveness and Complications of Non-Invasive Respiratory Support, Especially Treatment with Continuous Positive Airway Pressure in COVID-19 Patients

Nikica Karković^{1*}, Ivan Šitum¹, Daniel Lovrić², Ante Erceg¹, Gloria Mamić¹, Nikolina Džaja¹, Dragan Mihaljević¹, Dora Karmelić¹, Romana Perković³, Slobodan Mihaljević¹, Mirabel Mažar¹

¹KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli, Zagreb, Hrvatska

²KBC Zagreb, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Zagreb, Hrvatska

³KBC Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Početkom pandemije COVID-19 zdravstveni sustavi pretrpjeli su ogroman pritisak zbog velikog priljeva COVID bolesnika, a dodatnom opterećenju pridonio je manjak zdravstvenog osoblja te prijeteća nestašica respiratora. Također je zabilježena visoka smrtnost bolesnika na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Zbog navedenih razloga pokrenula se rasprava o većem korištenju neinvazivne respiratorne potpore (engl. *non-invasive respiratory support*; NIRS), što obuhvaća kisik u visokim protocima apliciran putem nosnih kanila (engl. *high-flow nasal cannula*; HFNC), primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*; CPAP) i neinvazivnu ventilaciju (NIV). Nažalost, ne postoje standardizirane smjernice za odabir pacijenata za pojedini modalitet neinvazivne respiratorne potpore te je učinkovitost NIRS-a i dalje predmet brojnim raspravama i istraživanjima. Rezultati dosadašnjih studija sugeriraju da NIRS može poboljšati oksigenaciju te smanjiti potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom i rizik od smrti kod COVID bolesnika. Međutim, učinkovitost i usporedbe pojedinih modaliteta neinvazivne respiratorne potpore istraživane su u svega nekoliko studija. Posljednje studije ukazuju na superiornost CPAP-a naspram NIV-a i HFNC-a, ali je rezultate potrebno interpretirati s oprezom pošto većina dosadašnjih studija o korištenju neinvazivnih modaliteta ventilacije kod COVID bolesnika ima značajna ograničenja i nedostatke. Tijekom neinvazivne respiratorne potpore potrebno je pažljivo monitorirati kliničko stanje pacijenta uz periodičku analizu plinova u arterijskoj krvi te procjenu HACOR skora (engl. *heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate*). Potrebno je na vrijeme prepoznati i reagirati na eventualne komplikacije neinvazivne respiratorne potpore. Iako se stopa plućne barotraume tijekom neinvazivne respiratorne potpore do sada smatrala zanemarivo niskom, istraživanja kod COVID bolesnika pokazala su puno višu incidenciju, što se na temelju dosadašnjih istraživanja pripisuje specifičnoj patofiziologiji virusa SARS-CoV-2. Proglašenje neinvazivne respiratorne potpore neuspješnom donosi se na temelju kliničkog prosuđivanja, a trebala bi biti individualizirana za svakog bolesnika i prepoznata na vrijeme jer se odgađanje intubacije i invazivne ventilacije pokazalo nezavisnim čimbenikom rizika za razvoj plućnih komplikacija i lošijeg ishoda.

Ključne riječi: barotrauma; COVID-19; kontinuiran pozitivni tlak u dišnim putevima; neinvazivna ventilacija

Abstract. At the beginning of the COVID-19 pandemic, healthcare systems suffered tremendous pressure due to the large influx of COVID-19 patients. The additional burden was contributed by the shortage of healthcare personnel and the threatening shortage of ventilators. High mortality of patients on invasive respiratory support was also recorded. For these rea-

*Dopisni autor:

Nikica Karković, dr. med.

KBC Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju, intenzivno liječenje i terapiju boli

Kišpatićeva ulica 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: nikica.karkovic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

sons, a discussion has been initiated about the increased use of non-invasive respiratory support (NIRS), which includes high-flow oxygen delivered through nasal cannula (HFNC), the use of continuous positive airway pressure (CPAP) and non-invasive ventilation (NIV). Unfortunately, there are no standardized guidelines for selecting patients for a particular modality of non-invasive respiratory support, and the effectiveness of NIRS is still the subject of numerous debates and researches. The results of previous studies suggest that NIRS can improve oxygenation and reduce the need for invasive mechanical ventilation and the risk of death in COVID-19 patients. However, the effectiveness and comparisons of individual modalities of non-invasive respiratory support have been investigated in only a few studies. Recent studies indicate the superiority of CPAP compared to NIV and HFNC, but the results should be interpreted with caution since the most of the previous studies on the use of non-invasive ventilation modalities in COVID-19 patients have significant limitations and shortcomings. During non-invasive respiratory support, it is necessary to carefully monitor the patient's clinical condition with periodic analysis of gases in the arterial blood and evaluation of the HACOR score (heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate). It is necessary to recognize and react to possible complications of non-invasive respiratory support in time. Although the rate of pulmonary barotrauma during non-invasive respiratory support has so far been considered negligibly low, the research in COVID-19 patients has shown a much higher incidence, which, based on previous research, is attributed to the specific pathophysiology of the SARS-CoV-2 virus. Declaring non-invasive respiratory support unsuccessful is based on the clinical judgment, and should be individualized for each patient and recognized in time, as delay in intubation and invasive ventilation have been shown as independent risk factors for the development of pulmonary complications and a worse outcome.

Keywords: Barotrauma; Continuous Positive Airway Pressure; COVID-19; Noninvasive Ventilation

UVOD

U prosincu 2019. godine, u Wuhanu u Kini pojavio se prvi slučaj infekcije virusom za kojeg je ubrzo čuo cijeli svijet. 11. veljače 2020. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*; WHO) objavljuje službeni naziv novog virusa – SARS-CoV-2, a bolest koju uzrokuje postat će poznata pod imenom COVID-19¹. Uslijed širenja virusne infekcije po cijelom svijetu te sve većeg broja zaraženih, SZO 11. ožujka 2020. proglašava izbijanje novog koronavirusa globalnom pandemijom². Do 16. siječnja 2023. globalno je zabilježeno 6 704 827 smrtnih slučajeva uzrokovanih bolesti COVID-19, od čega u Europi ukupno 2 170 724, a u Hrvatskoj 17 765³.

Najznačajnije klinička karakteristika pneumonije COVID-19 jest akutno hipoksemično zatajivanje disanja. Rano tijekom pandemije upozoravalo se na moguće preopterećenje zdravstvenog sustava i jedinica intenzivnog liječenja (JIL) te je zabilježena visoka smrtnost pacijenata koji su trebali invazivnu mehaničku ventilaciju. To je dovelo do žurnog razvoja javnozdravstvenih strategija kako bi se smanjila potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom⁴.

Rano tijekom pandemije COVID-19 zabilježena je visoka smrtnost pacijenata koji su trebali invazivnu mehaničku ventilaciju te se pokrenula diskusija o mogućim prednostima neinvazivne potpore disanju (NIRS), što obuhvaća kisik u visokim protocima apliciran putem nosnih kanila (HFNC), primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (CPAP) i neinvazivnu ventilaciju (NIV).

Zbog prethodno navedenih razloga ponovno se pokrenula diskusija o korištenju neinvazivnih potpora disanju (engl. *non-invasive respiratory support*; NIRS), što obuhvaća kisik u visokim protocima apliciran putem nosnih kanila (engl. *high-flow nasal cannula*; HFNC), primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*; CPAP) i neinvazivnu ventilaciju (NIV), koja uz pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. *positive end expiratory pressure*; PEEP) pruža i tlačnu potporu (engl. *pressure support*; PS) tijekom inspirija⁵. Početkom pandemije upozoravalo se na mogućnost povećane disperzije virusnih čestica, a samim time i na povećan rizik za infekciju zdravstvenog osoblja tijekom korištenja NIRS-a, no pokazalo se da radnje poput disanja, pričanja i osobito kašljanja generiraju veću emisiju aerosola nego CPAP ili HFNC⁶. Isticala se zabrinutost oko potencijalne štetnosti NIRS-a zbog odgađanja endotrahealne intubacije, mogućeg uzrokovanja ozljede pluća te opterećenja zdravstvenih sustava zbog visokih zahtjeva za kisikom koji je nužan za rad ovih uređaja⁷. Nesigurnost oko mogućih štetnih učinaka NIRS-a dovela je do vrlo različitih pristupa pacijentima, osobito početkom pandemije. To je pokazalo i istraživanje u kojem se putem ankete

ispitalo specijaliste intenzivne medicine kako bi pristupili prethodno zdravom 39-godišnjem pacijentu koji se prezentira teškom hipoksemijom (SpO_2 88 % na 9 L/min O_2) uzrokovanom bolešću COVID-19. U anketi je sudjelovalo 1132 liječnika i liječnica iz 85 zemalja svijeta. Po pitanju strategije za oksigenaciju odgovori su značajno varirali: 22,9 % ispitanih odabralo bi HFNC kao prvi izbor, 25,5 % NIV/CPAP, 8 % bi odmah pristupilo endotrahealnoj intubaciji, a 37, 5 % nastavilo bi s konvencionalnom terapijom kisikom uz budnu pronaciju pacijenata⁸.

CPAP I COVID-19

CPAP osigurava kontinuiranu razinu pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, s ciljem regrutiranja kolabiranih alveola i poboljšanja hipoksemije. Potrebno je odabrati adekvatno sučelje za aplikaciju CPAP-a (nazalna, oronazalna, *full face* maska ili CPAP kaciga). Odabir ovisi u iskustvu kliničara, dostupnosti i pacijentovoj udobnosti⁹. U randomiziranoj studiji, Patel i sur. pokazali su da primjena NIV-a putem kacige smanjuje stopu intubacije i poboljšava preživljavanje pacijenata s vrlo teškim hipoksemijama, naspram pacijenata kojima je NIV apliciran putem *full face* maske¹⁰. Međutim, potrebno je naglasiti važnost dodatne edukacije za primjenu neinvazivne respiratorne potpore putem kacige zbog specifičnih fizioloških svojstava ovog sučelja. Naime, kaciga ima veću popustljivost, što može ugroziti željene razine tlakova u dišnom putu, a mrtvi prostor je veći te se mora paziti na adekvatnu eliminaciju ugljičnog dioksida¹¹.

SZO kao inicijalne CPAP postavke za respiratornu potporu COVID bolesnika preporučuje PEEP od 5 cmH_2O i frakciju inspiratornog kisika (FiO_2) 100 %. Potom je potrebno polagano dizati PEEP za 2-4 cmH_2O svakih pet minuta (max. do 12 cmH_2O) dok se ne primijeti dobar klinički odgovor, a nakon toga spuštati FiO_2 do najniže vrijednosti koja održava $\text{SpO}_2 > 90$ %. Ako nakon optimizacije parametara ne dođe do dobrog kliničkog odgovora (perzistentna hipoksemija, progresivno povećanje respiratornog napora) preporučuje se pacijenta intubirati bez odgode⁹. Iako SZO ne preporučuje PEEP viši od 12 cmH_2O , u studiji Jurjevića i sur. koristile su se vrlo visoke razine PEEP-a

(15-20 cmH_2O) kako bi se smanjio respiratorni napor. Navodi se da su pacijenti dobro podnosili tako visoke razine PEEP-a, osjećali su se ugodno i lakše disali te im se u konačnici poboljšala oksigenacija. Na temelju svojih iskustava, Jurjević i sur. preporučuju održavanje visokih razina PEEP-a barem 5-7 dana. Nakon toga vrši se polagana deeskalacija, brzinom od 2-3 cmH_2O dnevno. U slučaju bržeg spuštanja PEEP-a primijećeno je respiratorno pogoršanje¹². Tijekom respiratorne potpore NIV/CPAP-om, nužno je pažljivo monitorirati pacijentov respiratorni status uz periodične analize plinova u arterijskoj krvi. Potrebno je paziti na dnevni unos hrane i tekućine te prepoznati eventualne znakove dehidracije i malnutricije¹³. Proglašavanje neinvazivne ventilacije neuspješnom te odluka o potrebi za invazivnom mehaničkom ventilacijom donosi se na temelju kliničkog prosuđivanja, a trebala bi biti individualizirana za svakog pacijenta. Iako ne postoje standardizirani kriteriji kada pristupiti intubaciji, pacijenti koji imaju sljedeće karakteristike najvjerojatnije trebaju invazivnu mehaničku ventilaciju:

- progresivno pogoršanje tijekom nekoliko sati
- trajni zahtjev visokog FiO_2
- hiperkapnija, povećan dišni rad, smanjenje respiratornih volumena, pogoršanje mentalnog statusa, dulje i izraženije epizode desaturacije
- hemodinamska nestabilnost
- višeorgansko zatajenje¹³.

Uz kliničku procjenu, praćenje HACOR skora (engl. *heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, respiratory rate*) potencijalno je koristan prediktor neuspješne neinvazivne ventilacije kod pacijenata s hipoksemičnim respiratornim zatajenjem. Parametri potrebni za izračunavanje mogu se vidjeti u Tablici 1. HACOR skor veći od 5 nakon jednog sata neinvazivne ventilacije izdvaja pacijente s rizikom većim od 80 % za neuspješnu neinvazivnu ventilaciju, nevezano za dijagnozu, dob ili težinu bolesti¹⁴. Rezultati studije iz 2021. godine sugeriraju pouzdanost HACOR skora u predviđanju neuspjeha CPAP-a kod COVID bolesnika. Statistička analiza ukazuje na to da je razina $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ jedan sat nakon početka CPAP-a ključna determinanta, gotovo jednako važna kao i sam HACOR rezultat u procjeni vjerojatnosti neuspje-

Tablica 1. HACOR skor¹⁴

Varijable	Kategorija	Bodovi
Srčana frekvencija, broj otkucaja/min	≤ 120	0
	≥ 121	1
pH	≥ 7,35	0
	7,30 – 7,35	2
	7,25 – 7,29	3
	< 7,25	4
GCS	15	0
	13 – 14	2
	11 – 12	5
	≤ 10	10
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 201	0
	176 – 200	2
	151 – 175	3
	126 – 150	4
	101 – 125	5
Respiratorna frekvencija, broj udisaja/min	≤ 100	6
	≤ 30	0
	31 – 35	1
	36 – 40	2
	41 – 45	3
	≥ 46	4

Za svaki klinički parametar naveden u tablici dodaje se odgovarajući broj bodova. HACOR skor ≤ 5 predstavlja nizak rizik za neuspjelu neinvazivnu ventilaciju, dok skor > 5 nakon jednog sata neinvazivne ventilacije izdvaja pacijente s rizikom većim od 80 % za neuspješnu neinvazivnu ventilaciju.

Kratice: GCS – Glasgow coma score; PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi; FiO₂ – frakcija udahnutog kisika

ha CPAP-a, što potvrđuje i ROC (engl. *receiver operating characteristic*) analiza¹⁵.

CPAP NASPRAM OSTALIH MODALITETA NEINVAZIVNE VENTILACIJE

Korištenje NIV-a i CPAP-a dokazano je učinkovito u slučajevima hipoksemičnog respiratornog zatajavanja uzrokovanog kardiogenim plućnim edemom. S druge strane, zbog manjka randomiziranih studija nisu se preporučivali kao respiratorna potpora hipoksemičnog zatajenja virusne etiologije¹⁶. Dosadašnje opservacijske studije sugeriraju da NIRS može poboljšati oksigenaciju te smanjiti potrebu za intubacijom ili rizik od smrti kod COVID bolesnika. Međutim, učinkovitost i usporedbe pojedinih modaliteta neinvazivne respiratorne potpore istraživane su u svega nekoliko studija^{4, 20–22}.

Početak pandemije, dvije talijanske studije zabilježile su visoku stopu neuspjelog NIV-a i CPAP-a (38-44 %) među bolesnicima sa srednje teškom do teškom hipoksemijom uzrokovanom bolesti COVID-19^{17,18}. Drugačiji rezultati mogu se opaziti u retrospektivnoj studiji iz Francuske, također s početka pandemije. Uspoređivani su ishodi dviju skupina bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19. Prva skupina dobivala je konvencionalnu terapiju kisikom (do 15 L/min), a drugoj skupini aplicirao se CPAP, minimalno dva puta po dva sata dnevno, uz PEEP 8-12 cmH₂O. Rezultati su pokazali da se CPAP-om može izbjeći intubacija u oko 75 % pacijenata, no moraju se interpretirati s oprezom jer studija ima nekoliko ozbiljnih nedostataka (malen uzorak, značajno manji broj kontrola nego slučajeva, monocentrična studija)¹⁹. Retrospektivna studija iz 2020. godine uspoređivala je tri skupine COVID bolesnika tretiranih različitim tehnikama neinvazivne respiratorne potpore (NIV, CPAP, HFNC). Rezultati nisu pokazali značajne razlike u stopi smrtnosti i potrebi za intubacijom i mehaničkom ventilacijom²⁰. Međutim, potrebno je istaknuti da je ova studija rađena na pacijentima izvan JIL-a te udjeli pacijenata liječenih pojedinim tehnikama nisu ravnomjerno raspoređeni zbog ograničene dostupnosti uređaja. S druge strane, u HENIVOT studiji, bolesnici kojima je apliciran NIV putem kacige imali su značajno niže stope intubacije naspram pacijenata tretiranih HFNC-om (30 % naspram 51 %). U navedenoj studiji, inicijalne postavke NIV-a bile su: PEEP 10-12 cmH₂O te PS 10-12 cmH₂O minimalno 48 sati, a potom se pristupalo deeskalaciji respiratorne potpore ako je kliničko stanje pacijenata to dopuštalo, no nije bilo značajne razlike u danima bez respiratorne potpore između navedenih skupina u razdoblju od 28 dana²¹. U randomiziranoj RECOVERY-RS studiji, objavljenoj početkom 2022. godine, uspoređivani su klinički učinci CPAP-a i HFNC-a naspram konvencionalne terapije niskoprotocnim kisikom kod COVID pacijenata. Rezultati su pokazali značajno nižu potrebu za endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom kod pacijenata liječenih CPAP-om, u usporedbi s onima na konvencionalnoj terapiji kisikom (33,4 % naspram 41,3 %; OR 0,71, 95 % CI 0,53-0,96). Međutim, smrtnost

unutar 30 dana nije se značajno razlikovala među skupinama (16,7 % u CPAP skupini, 19,2 % u konvencionalnoj skupini). Uspoređujući ishode pacijenata liječenih HFNC-om i one konvencionalnim kisikom, nisu pronađene statistički značajne razlike u potrebi za endotrahealnom intubacijom niti smrtnosti unutar 30 dana (44,3 % naspram 45,1 %)⁴. U *post-hoc* analizi, stope intubacije bile su niže u CPAP skupini naspram HFNC skupine (31 % naspram 41 %; OR 0,68, 95 % CI 0,46-0,99). Navedene rezultate potrebno je interpretirati s oprezom jer postoji nekoliko važnih ograničenja studije (nije slijepa studija, značajno preklapanje među skupinama od 17 %, kriteriji za intubaciju nisu standardizirani)¹³. U prilog učinkovitosti CPAP-a idu i rezultati nedavne multicentrične, retrospektivne kohortne studije u kojoj su zabilježene niže stope intubacije i smrtnosti u razdoblju od 28 dana kod skupine pacijenata na CPAP-u i HFNC-u u odnosu na NIV. U razdoblju od 28 dana čak 60,8 % pacijenata na NIV-u je intubirano, dok je udio u intubiranih u drugim dvjema skupinama bio značajno niži (HFNC 45,8 %, CPAP 36,8 %). Navedeni rezultati odnose se na pacijente s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjerom manjim od 150 mmHg, dok su oni s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ omjerom većim od 150 mmHg imali sličan klinički odgovor na potporu NIV-a i HFNC-a. Dobiveni rezultati sugeriraju da se kod pacijenata s umjerenom do teškom hipoksemijom ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) može očekivati značajno niža stopa učinkovitosti NIV-a u odnosu na one s manje izraženom hipoksemijom ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ mmHg)²². Pacijenti na NIV-u ili CPAP-u potporu su dobivali putem oronazalne ili *full face* maske. Kao moguće objašnjenje loših ishoda terapije NIV-om navodi se preveliko rastezanje alveola, kao posljedica velikog respiratornog rada i volumena, što u konačnici dovodi do ozljede pluća uzrokovane ventilatorom²³,²⁴. Za razliku od NIV-a, CPAP i HFNC poboljšavaju oksigenaciju bez promjena respiratornih volumena²⁵.

NIRS I PLUĆNA BAROTRAUMA

Plućna barotrauma (PBT) dobro je poznata komplikacija ventilacije pozitivnim tlakom. Može biti po život opasna, a povezuje se s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Najčešće nastaje uslijed alveolarne rupture, što dovodi do ekstraalveolar-

nog nakupljanja zraka i razvoja komplikacija poput pneumotoraksa, pneumomedijastinuma ili supkutanog emfizema²⁶.

Istraživanja iz 2020. godine pokazala su da višu stopu barotraume imaju invazivno ventilirani pacijenti s COVID-19 ARDS-om (engl. *acute respiratory distress syndrome*) naspram onih s ne-COVID-19 ARDS-om (15 % naspram 5 %)²⁷,²⁸. Objašnjenje visoke incidencije PBT-a kod COVID bolesnika vjerojatno se skriva u jedinstvenoj patofiziologiji ARDS-a uzrokovanog virusom SARS-CoV-2²⁹. Pneumonija COVID-19 uzrokuje tešku difuznu alveolarnu ozljedu direktno inficirajući pneumocite tipa I i II. Studije su pokazale da virus u ciljne stanice ulazi preko receptora ACE-2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*), što dovodi do ozljede stanica i disregulacije proizvodnje surfaktanta te pridonosi razvoju supkutanog emfizema i pneumomedijastinuma³⁰,³¹. Da je razvoj PBT-a dio prirodnog tijeka infekcije virusom SARS-CoV-2 potkrepljuju i rezultati istraživanja Lemmersa i sur. u kojemu je incidencija PBT-a bila 7 puta viša kod pacijenata s COVID-19 ARDS-om naspram onih s ne-COVID ARDS-om (13 % naspram 1,9 %)³². Kahn i sur. smatraju da zbog prethodnog nedostatka imuniteta kod ljudi, COVID-19 vjerojatno uzrokuje pojačan upalni odgovor, čak intenzivniji od drugih zaraznih bolesti, koji se očituje kao difuzno oštećenje alveola³³. Bolesnici s duljim trajanjem bolesti imaju veći opseg plućnog oštećenja, što bi, uz prekomjerno rastezanje alveola, moglo dovesti do povećanog rizika od razvoja barotraume²⁸. S obzirom na interferenciju s cijepljenjem pluća, potrebno je dodatno ispitati ulogu kortikosteroida kao mogućeg faktora rizika koji pridonosi razvoju rupture alveola i PBT-a³⁴.

Kod invazivno ventiliranih bolesnika, primjenom univerzalno prihvaćenih smjernica za protektivnu ventilaciju bolesnika s ARDS-om (respiratorni volumen 6 mL/kg idealne tjelesne mase i održavanje Pplato u dišnim putevima < 30 cmH₂O) značajno se smanjila incidencija PBT-a³⁵,³⁶. Iako se smatra da je incidencija PBT-a tijekom neinvazivne ventilacije gotovo zanemariva, u kohortnoj studiji pokazano je da je među COVID pacijentima na NIRS-u stopa razvoja barotraume iznenađujuće visoka (9 %)²⁶,²⁸. U prilog tome idu i rezultati studije Hamourija i sur. u kojoj je incidencija PBT-

a bila viša kod neinvazivno ventiliranih pacijenata pozitivnim tlakom u odnosu na invazivno ventilirane pacijente (26,8 % naspram 15,2 %, $p = 0,043$)³⁷. Tijekom spontanog disanja, neovisno o tipu ventilacije (invazivna/neinvazivna), respiratorni volumeni i tlakovi ovise o pacijentovu spontanom respiratornom naporu, što dovodi do vrlo varijabilnih i fluktuirajućih vrijednosti transpulmonalnog tlaka. Velik inspiratorni napor, koji se može uočiti po negativnim oscilacijama ezofagealnog tlaka (P_{es}), dovodi do značajnih oscilacija transpulmonalnog tlaka i posljedičnog generiranja velikih respiratornih volumena. Kod pacijenata s ARDS-om tada dolazi do heterogene distribucije respiratornog volumena, što može dovesti do prekomjernog napuhavanja dijelova pluća sa smanjenom popustljivošću i ozljede pluća koju inducira sam bolesnik (engl. *patient self induced lung injury*; p-SILI). Kako bi se izbjegao p-SILI, ključno je uz bolesnikov krevet prepoznati veliki inspiratorni napor i visoku respiratornu frekvenciju, kao najvažnije pokazatelje visokog poticaja za disanje. Također, negativna defleksija pleuralnog tlaka, izazvana ogromnim mišićnim naporom, može uzrokovati i plućni edem zbog povećanog transmuralnog vaskularnog tlaka i dodatno oslabiti respiratornu funkciju^{12, 38, 39}. Kao još jedno moguće objašnjenje više stope PBT-a kod neinvazivno ventiliranih pacijenata pozitivnim tlakom navodi se ograničena primjena lijekova za sedaciju i miorelaksaciju, što dovodi do izraženije nepodudarnosti ventilacije bolesnika i ventilatora³⁷. I u već spomenutoj RECOVERY-RS studiji najveća incidencija neželjenih učinaka bila je u CPAP grupi (34,2 % naspram HFNC 20,6 % naspram konvencionalna terapija kisikom 13,9 %). Osam sudionika razvilo je ozbiljne neželjene učinke, od kojih su četiri izravno povezana s odabranom respiratornom potporom, a svi su bili u CPAP grupi (1 – supkutani emfizem i pneumomediastinum, 2 – pneumotoraks i pneumomediastinum i 1 – povraćanje s hitnom potrebom za intubacijom)⁴. U jednom istraživanju iz Ujedinjenog Kraljevstva, od 83 COVID pacijenta, 9,6 % ih je razvilo radiološki potvrđen PBT, što je viša incidencija negoli je zabilježena u istraživanjima s početka pandemije. Kao mogući uzroci PBT-a navode se neinvazivna respiratorna potpora (NIV/CPAP) kao inicijalni izbor te

dulji tijek bolesti prije prijama u JIL. Ishod pacijenata s PBT-om bio je lošiji (viša stopa smrtnosti, manji broj otpuštenih iz bolnice)⁴⁰. Također u retrospektivnoj *case series* studiji izdvojena su dva pacijenta, oboje nepušača s prethodno zdravim plućima, koji su tijekom neinvazivne respiratorne potpore CPAP-om razvili PBT. Nijedan od pacijenata nije bio ventiliran vrlo visokim PEEP-om (12 i 14 cmH₂O). U konačnici su oboje pacijenata bili intubirani i invazivno ventilirani zbog pogoršanja hipoksemije, a kasnije su, nažalost, podlegli bolesti³⁴.

Iako se smatra da je incidencija plućne barotraume tijekom neinvazivne ventilacije gotovo zanemariva, u kohortnoj studiji pokazano je da je među COVID pacijentima na NIRS-u stopa razvoja barotraume iznenađujuće visoka (9 %).

Uzroci povećane incidencije barotraume prilikom neinvazivne ventilacije COVID bolesnika nisu u potpunosti razjašnjeni. Međutim, ako su prisutni znakovi respiratornog zatajenja, intubacija bi trebala biti prioritet kako bi se izbjegao prevelik respiratorni napor, praćen visokim negativnim intratorakalnim tlakovima te posljedičnim p-SILI, a odgađanje intubacije pokazalo se kao nezavisan prediktivni čimbenik za razvoj pneumotoraksa i pneumomediastinuma^{28, 41}.

ZAKLJUČAK

O tome koliko se tijekom pandemije COVID-19 promijenio pristup neinvazivnoj ventilaciji, a osobito CPAP-u, možda najbolje govori podatak da je u starijem izdanju službenih smjernica SZO-a iz 11. mjeseca 2021. pojam CPAP spomenut svega devet puta, dok se u zadnjem izdanju iz 6. mjeseca 2022. spominje čak 96 puta^{9, 42}.

Većina podataka o učinkovitosti neinvazivne respiratorne potpore kod COVID bolesnika dobivena je iz studija s ograničenom veličinom uzorka te nisu bile unaprijed bile dizajnirane za uspoređivanje pojedinih tehnika. Za postizanje definitivnog zaključka o učinkovitosti neinvazivne respiratorne potpore kod COVID bolesnika i pratećih komplikacija zasigurno će biti potrebna daljnja, prije svega randomizirana klinička istraživanja, s boljom fenotipskom karakterizacijom pacijenata, defini-

ranim kriterijima za intubaciju te drugim čimbenicima koji mogu utjecati na tijek terapije, poput sučelja za aplikaciju respiratorne potpore, respiratornih parametara (razina PEEP-a) i monitoringa respiratornog napora.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, de Drosten C, Gulyaeva AA et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–544.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157–160.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: COVID-19 Dashboard, c2023 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://covid19.who.int>.
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:546–558.
- Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG et al. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *J Intensive Care* 2022;10:3.
- Hamilton FW, Gregson FKA, Arnold DT, Sheikh S, Ward K, Brown J et al. Aerosol emission from the respiratory tract: an analysis of aerosol generation from oxygen delivery systems. *Thorax* 2022;77:276–282.
- Gorman E, Connolly B, Couper K, Perkins GD, McAuley DF. Non-invasive respiratory support strategies in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2021;9:553–556.
- Azoulay E, de Waele J, Ferrer R, Staudinger T, Borkowska M, Povoia P et al. International variation in the management of severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24:486.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: Clinical management of COVID-19: Living guideline, c2023 [cited 2023 Jan 16]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582435/pdf/Bookshelf_NBK582435.pdf.
- Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2435–2441.
- Coppadoro A, Zago E, Pavan F, Foti G, Bellani G. The use of head helmets to deliver noninvasive ventilatory support: a comprehensive review of technical aspects and clinical findings. *Crit Care* 2021;25:327.
- Jurjević M, Mirković I, Kopic J, Mrzljak Vučinić N, Špehar Kokanović M, Bujas Čorluka T. High-PEEP Noninvasive Ventilation By Means of Mask as the Respiratory Support in COVID-19 ARDS Patients: Experience From General Hospital Slavonski Brod. *Disaster Med Public Health Prep* 2022;17:151.
- Anesi GL. COVID-19: Respiratory care of the nonintubated critically ill adult (high flow oxygen, noninvasive ventilation, and intubation). *In: UpToDate, Manaker S ed.* UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [cited 03 September 2022]. Available from: <https://medlib.ir/upupdate/show/131226>.
- Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intens Care Med* 2017;43:192–199.
- Guia MF, Boléo-Tomé JP, Imitazione P, Polistina GE, Alves C, Ishikawa O et al. Usefulness of the HACOR score in predicting success of CPAP in COVID-19-related hypoxemia. *Respir Med* 2021;187:106550.
- Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G et al. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J* 2021;57:2002524.
- Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pillocane T et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *Eur Respir J* 2020;56:2001935.
- Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antonini L, Borelli M, De Giacomo F et al. Noninvasive Ventilatory Support of Patients with COVID-19 outside the Intensive Care Units (WARD-COVID). *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1020–1026.
- Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llon-top C, Guerder A, Trosini-Desert V et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J* 2020;56:2001692.
- Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J* 2020;56:2002130.
- Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1731–1743.
- Marti S, Carsin AE, Sampol J, Pallero M, Aldas I, Marin T et al. Higher mortality and intubation rate in COVID-19 patients treated with noninvasive ventilation compared with high-flow oxygen or CPAP. *Sci Rep* 2022;12:6527.
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438–442.
- Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: Role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016;44:282–290.
- L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1112–1118.
- Diaz R, Heller D. Barotrauma And Mechanical Ventilation. *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545226/>.
- McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM et al. Increased Incidence of Barotrauma in Patients with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation. *Radiology* 2020;297:252–262.
- Da Rosa Decker SR, Baumgarten MW, Dick CA, De Souza Domingues RJ, Coelho G, Donadel MW et al. Pulmonary

- Barotrauma in COVID-19 Patients Under Non-invasive Ventilation Support: Case Series. *Am J Biomed Sci Res* 2022;15:467–472.
29. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1299–1300.
 30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.
 31. Kolani S, Houari N, Haloua M, Lamrani YA, Boubbou M, Serraj M et al. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. *IDCases* 2020;21:00806.
 32. Lemmers DHL, Abu Hilal M, Bnà C, Prezioso C, Cavallo E, Nencini N et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? *ERJ Open Res* 2020;6:00385.
 33. Kahn MR, Watson RL, Thetford JT, Wong JI, Kamangar N. High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J Intensive Care Med* 2021;36:646–654.
 34. Pattupara A, Modi V, Goldberg J, Ho KS, Bhatia K, Herrera Y et al. Pulmonary barotrauma during noninvasive ventilation in patients with COVID-19. *Chest* 2020;158:337.
 35. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT et al. 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;342:1301–1308.
 36. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/ society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1253–1263.
 37. Hamouri S, Samrah SM, Albawaih O, Saleh Z, Smadi MM, Alhazymeh A et al. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients: Invasive versus Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Int J Gen Med* 2021;14:2017–2032.
 38. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020;323:2329–2330.
 39. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438–442.
 40. Jones E, Gould A, Pillay TD, Khorasane R, Sykes R, Bazo-Alvarez JC et al. Subcutaneous Emphysema, Pneumomediastinum, and Pneumothorax in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Explor* 2020;2:0210.
 41. Belletti A, Palumbo D, Zangrillo A, Fominskiy EV, Franchini S, Dell’Acqua A et al. Predictors of pneumothorax/pneumomediastinum in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:3642–3651.
 42. World Health Organization [Internet]. Geneva: Living guidance for clinical management of COVID-19, c2023 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>.