

Revijalni članak

AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES
SINDROM ODRASLIH I MEHANIČKA
VENTILACIJA

Vojislava Nešković

Vojnomedicinska akademija, Beograd

ADULT ACUTE RESPIRATORY
DISTRESS SYNDROM AND
MECHANICAL VENTILATION

Vojislava Nešković

Military Medical Academy, Belgrade

Sažetak. Od 1967. godine, od kada je prvi put opisan, o ARDS-u je obavljeno više definicija koje su bile rezultat konsezenza različitih udruženja i autoriteta iz ove oblasti. Poslednja objavljena definicija, 2012. godine, poznata kao Berlinska definicija, koja je rezultat internacionalnog konsenzusa u okviru panela više udruženja (European Society of Intensive Care Medicine, the American Thoracic Society, and the Society of Critical Care Medicine), unapredila je i bolje definisala dijagnostičke kriterijume za ARDS.

ARDS se definiše kao akutno, difuzno inflamatorno oštećenje pluća, koje dovodi do povećane plućne vaskularne propustljivosti, povećanja težine pluća i gubitka ventiliranih delova plućnog parenhima. Glavna klinička obeležja su hipoksemija i prisustvo bilateralnih plućnih zasenčenja, udruženih sa mešanjem venske krvi, povećanim mrtvim prostorom i smanjenom plućnom komplijansom. Morfološka karakteristika akutne faze je difuzno oštećenje alveola (edem, inflamacija, hemoragija i prisustvo hijalinih membrana).

Okosnicu lečenja bolesnika sa ARDS-om predstavlja mehanička ventilacija.

Jedini protokol mehaničke ventilacije za koji je pokazano da snižava mortalitet kod bolesnika sa ARDS-om jeste ventilacija sa malim disajnim volumenom. Zbog toga, ventilaciju sa većim disajnim volumenom i visokim plato pritiskom treba izbegavati kod ovih bolesnika. Međutim, i dalje mnoga pitanja vezana za mehaničku ventilaciju kod bolesnika sa ARDS-om nisu razjašnjena (nivo PEEP-a, korišćenje rekrutmenta, pozicioniranje bolesnika, indikacije za primenu različitih režima mehaničke ventilacije).

Summary. Following the initial description of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 1967, many definitions were proposed on behalf of different societies and authorities.

Using a consensus process, a panel of experts developed and published in 2012 the new definition, known as Berlin definition (initiative of the European Society of Intensive Care Medicine endorsed by the American Thoracic Society and the Society of Critical Care Medicine), in order to improve and revise ARDS diagnostic criteria.

ARDS is defined as a type of acute diffuse, inflammatory lung injury, leading to increased pulmonary vascular permeability, increased lung weight, and loss of aerated lung tissue. The clinical hallmarks are hypoxemia and bilateral radiographic opacities, associated with increased venous admixture, increased physiological dead space, and decreased lung compliance. The morphological hallmark of the acute phase is diffuse alveolar damage (ie, edema, inflammation, hyaline membrane, or hemorrhage).

Mechanical ventilation is the mainstay of the ARDS patients treatment.

The only method of mechanical ventilation that has been shown in randomized controlled trials to improve survival in patients with ARDS is low tidal volume ventilation. Therefore, high tidal volumes and high plateau pressures should be avoided in this population. However, some questions regarding mechanical ventilation and ARDS still remain open (PEEP level, indications for recruitment maneuver, prone position or different modes of ventilation).

Ključne reči: ARDS, mehanička ventilacija, rekrutment alveola, mali disajni volumen, protektivna mehanička ventilacija pluća, PEEP

Key words: ARDS, mechanical ventilation, alveolar recruitment, low tidal volume, lung-protective ventilation, PEEP

Uvod

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je prvi put opisan 1967. godine. Ešbou (Ashbaugh)¹ i saradnici su u kohorti od 272 bolesnika na mehaničkoj ventilaciji identifikovali 12 sa tahipnejom, refrakternom hipoksemijom, smanjenom komplijansom respiratornog sistema i bilateralnim infiltracijama na rentgenskom snimku pluća. Mortalitet kod ovih bolesnika bio je veoma visok (58%), a rezultati sa obdukcija pokazali su da pluća kod nepreživelih imaju atelektaze, intersticijalni i alveolarni edem i hijaline membrane: slika koja podseća na infantilni respiratorni distress sindrom.

Od tada do danas, u kliničkoj praksi i literaturi, nekoliko osnovnih obeležja karakteriše ARDS:²

- 1) Postojanje nekog od predisponirajućeg faktora rizika (sepsa, trauma, pankreatitis)
- 2) Teška hipoksemija u prisustvu visokih vrednosti inspiratorne frakcije kiseonika (FiO₂)
- 3) Smanjena plućna komplijansa
- 4) Bilateralni infiltrati u plućima i
- 5) Odsustvo kliničkih znakova za postojanje kardiogenog plućnog edema.

Posle prvog opisa u literaturi do danas objavljeno je preko 50 000 kliničkih, eksperimentalnih studija i radova bazičnih nauka koje se bave ARDS-om.² Punih 40 godina ovaj problem još uvek okupira pažnju svih koji se bave intenzivnim lečenjem kritično obolelih pacijenata.

Uz terapiju osnovne bolesti, mehanička ventilacija predstavlja obavezni deo lečenja kod bolesnika sa ARDS-om, sa ciljem da se smanji disajni rad i poboljša transport kiseonika. Takođe, danas postoje dokazi da mehanička ventilacija, sama po sebi, može da pogorša ili izazove povredu plućakodja, kada se pojavi, ispunjava kriterijume za ARDS.³ Zbog toga, postoji pretpostavka da bi ARDS zapravo mogao da predstavlja jartrogenu leziju, odnosno proizvod naših napora da se kritično oboleli bolesnici mehanički ventiliraju, a ne komplikaciju samih osnovnih bolesti, odnosno predisponirajućih faktora.⁴

Zbog toga, ARDS je neraskidivo povezan sa mehaničkom ventilacijom, bilo kao sredstvom lečenja

ili samim uzrokom oštećenja pluća, ali u isto vreme sam sindrom može biti model za dalja istraživanja, poboljšanje ili menjanje režima ventilacije koji se primenjuju u lečenju bolesnika.

ARDS: kliničke karakteristike

Može se reći da tipična klinička slika kod bolesnika sa ARDS-om ne postoji, jer ovaj sindrom predstavlja komplikaciju više različitih bolesti, pa se samim tim bolesnici među sobom jako razlikuju. Više od 50 kliničkih stanja može da predstavlja predisponirajući faktor za nastanak ARDS-a.² Sepsa, bakterijska i aspiraciona pneumonija, kao i politrauma predstavljaju najznačajnije uzročnike i povezane su sa više od 70% svih slučajeva.⁵

Predisponirajući faktori zapravo dovode do oštećenja alveolarno-kapilarne membrane, njenoj povećanoj permeabilnosti i rezultirajućem intersticijalnom i alveolarnom edemu. Sam mehanizam kojim različiti poremećaji dovode do ARDS-a nije jasan,⁵ međutim, patogeneza sindroma obeležena je direktnim oštećenjem plućnih ćelija i indirektnim, koji je posledica akutnog sistemskog inflamatornog odgovora. Jasan redosled događaja koji dovode do oštećenja još uvek nije poznat.^{2,6}

ARDS ostaje na listi veoma smrtnih kliničkih sindroma u jedinicama intenzivnog lečenja, jer se preživljavanje nije značajnije menjalo od njegovog prvog opisa u literaturi 1967. godine, i dalje iznosi oko 45%.^{7,8} Najteža klinička slika, sa najmanjim oporavkom plućne funkcije i najvećim mortalitetom vezuje se za ARDS kod bolesnika sa sepsom.⁹

Dijagnoza ARDS-a se postavlja zadovoljavanjem kombinacije kliničkih, hemodinamskih, radiografskih i kriterijuma poremećaja oksigenacije i razmene gasova u plućima. Iako postoji opšta saglasnost oko osnovnih kriterijuma na kojima se zasniva dijagnoza (hipoksija, snižena komplijansa pluća), vrednosti parametara nisu jasno definisane. Iz tih razloga, postoji velika varijabilnost među kliničarima i istraživačima kod definisanja ARDS-a i postavljanja dijagnoze, tako da se pod ovom dijagnozom i dalje okuplja veoma heterogena populacija bolesnika.

Zbog ove heterogenosti podaci o učestalosti ARDS-a značajno variraju i kreću se od 75/100 000 u SAD sedamdesetih godina, do 3.5/100 000 stanovnika u evropskoj literaturi.⁹ Učestalost od 3.5/100 000 stanovnika je pokazana u prvoj prospektivnoj Evropskoj studiji osamdesetih godina u Španiji, koja je kasnije potvrđena i u drugim evropskim zemljama.^{10, 11} Različiti podaci u literaturi su najverovatnije posledica drugačijih kliničkih kriterijuma koji se koriste prilikom postavljanja dijagnoze.

Iz ovih razloga, potreba za jasnijim definisanjem sindroma postoji i danas, kako iz terapijskih razloga, tako i zbog mogućnosti određivanja prognoze kod različitih bolesnika, ali i zbog poređenja i korišćenja različitih podataka iz literature i daljih istraživanja.

Definicija ARDS-a

Od 1967. godine, od kada je prvi put opisan, o ARDS-u je obavljeno više definicija koje su bile rezultat konsezensa različitih udruženja i autoriteta iz ove oblasti. Poslednja objavljena definicija, 2012. godine, poznata kao Berlinska definicija, je rezultat internacionalnog konsenzusa u okviru panela više udruženja (European Society of Intensive Care Medicine, the American Thoracic Society, and the Society of Critical Care Medicine) i njene empirijske evaluacije na 4188 bolesnika sa ARDS-om iz 4 multicentrične i 3 pojedinačne (iz jednog centra) baze podataka sa fiziološkim parametrima bolesnika.¹²

ARDS se i dalje definiše kao akutno, difuzno inflamatorno oštećenje pluća, koje dovodi do povećane plućne vaskularne propustljivosti, povećanja težine pluća i gubitka ventiliranih delova plućnog parenhima.¹² Glavna klinička obeležja su hipoksemijai prisustvo bilateralnih plućnih zasenčenja, udruženih sa mešanjem venske krvi, povećanim mrtvim prostorom i smanjenom plućnom komplijansom.¹² Morfološka karakteristika akutne faze je difuzno oštećenje alveola (edem, inflamacija, hemoragija i prisustvo hijalinih membrana).¹³

U poslednjoj, Berlinskoj definiciji opisane su tri međusobno isključive kategorije hipoksemije:¹³

1) Blaga ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ odnos, ili P/F odnos između 200 i 300 mmHg)

2) Umerena (P/F odnos između 100 i 200 mmHg) i

3) Teška hipoksemija (P/F odnos ispod 100mmHg).

Prethodna kategorija hipoksemije, koja je postojala u ranijim definicijama, opisivana kao akutna povreda pluća (Acute lung injury-ALI) zamenjena je kategorijom blagog ARDS-a. Takođe, prisustvo hipoksemije sa odnosom P/F ispod 100 mmHg definisana je kao obeležje teškog ARDS-a. Obrazloženje za ovakvu klasifikaciju nalazi se u podacima iz literature koji ukazuju da bolesnici sa teškom hipoksemijom imaju lošiji ishod lečenja u odnosu na druge bolesnike, bez obzira na način mehaničke ventilacije koja se kod njih primenjuje.^{14, 15}

Za postavljanje dijagnoze ARDS-a, prema poslednjoj definiciji, potrebno je da se klinička slika ovog sindroma razvije unutar 7 dana od ispoljavanja predisponiranog faktora.¹² Naime, podaci iz literature ukazuju da najveći broj bolesnika razvija ARDS unutar 72 sata, a gotovo svi bolesnici unutar 7 dana od početka ili izloženostipredisponirajućem faktoru.¹⁶

Takođe, dijagnoza prema novoj definiciji, podrazumeva kategorizaciju hipoksemije uz primenu minimalnog PEEP-a (pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma) od 5 cmH_2O .¹² Na ovaj način se najverovatnije smanjuje mogućnost da se bolesnici kod kojih je hipoksemija uglavnom rezultat atelektaze pogrešno svrstaju u bolesnike sa ARDS-om.

Novom definicijom, korigovani su kriterijumi za isključivanje kardiogenog plućnog edema i radiografski kriterijumi. Pošto se plućni arterijski kateter sve ređe koristi u hemodinamskom monitoringu kritično obolelih, vrednosti plućnog arterijskog okluzivnog pritiska (wedge) su izbačeni i zamenjeni kliničkom procenom etiologije plućnog edema.¹² Ukoliko postoji sumnja na postojanje kardiogenog plućnog edema indikovana je rigoroznija procena etiologije sa primenom dodatnih dijagnostičkih metoda, kao što je ehokardiografija. Bilateralne infiltracije pluća treba da postoje kao dijagnostički kriterijum, međutim, ovo ne podrazumeva zasenčenja koja su uzrokovana torakalnim izlivima, kolapsom pluća ili plućnim nodusima.¹²

Kriterijumi uvršteni u Berlinsku definiciju ARDS-a prikazani su na Tabeli 1.

Berlinska definicija unapredila je i pojednostavila ranije definicije i dijagnostičke kriterijume za ARDS. Dodatna stratifikacija bolesnika je moguća sagledavanjem P/F odnosa posle 24 sata od postavljanja dijagnoze ili računanjem komplijanse pluća.¹⁵

Tabela 1. Berlinska definicija akutnog respiratornog distres sindroma

	Akutni respiratorni distres sindrom
Vreme početka	Unutar 7 dana od poznatog kliničkog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma
Dijagnostičko snimanje grudnog koša*	Bilateralna zasenčenja, koja ne mogu da se objasne torakalnim izlivima, kolapsom ili plućnim nodusima
Poreklo plućnog edema	Respiratorna insuficijencija koja se ne pripisuje popuštanju srca ili viškom tečnosti. Ukoliko nema faktora rizika, potrebna je objektivna procena (ehokardiografija)
Hipoksemija	
Blaga	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ > 300 mm Hg sa PEEP-om ili CPAP-om >5 cm H ₂ O
Srednja	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ >200 mm Hg sa PEEP-om >5 cm H ₂ O
Teška	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ sa PEEP-om >5 cm H ₂ O

*Radiografija srca i pluća ili kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT)

PEEP= pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma, CPAP = kontinuirani pozitivni pritisak

Naime, odnos P/F posle 24 sata, posle stabilizacije bolesnika, mogao bi da bolje odslikava samu težinu oštećenja pluća ili odgovor na mehaničku ventilaciju, pa bi samim tim mogao da doprinese jasnijoj prognozi kod bolesnika.¹⁵ Takođe, snižena komplijansa (0.4 ml/cm H₂O/kg idealne telesne težine) predstavlja jaki prediktor mortaliteta i može da dodatno doprinese stratifikaciji rizika kod bolesnika sa ARDS-om.¹⁵

ARDS i mehanička ventilacija pluća

Od prvog opisa sindroma do danas, okosnicu lečenja bolesnika sa ARDS-om predstavlja mehanička ventilacija pluća, sa ciljem da se smanji disajni rad tokom ventilacije nekomplijantnih pluća, obezbedi oksigenacija bolesnika i da se, ukoliko je hipoksemija teška, primenom PEEP-a poveća volumen pluća na kraju ekspirijuma i time olakša i poboljša razmena kiseonika.¹⁷

Međutim, pored pozitivnih efekata na lečenje i preživljavanje bolesnika sa respiratornom insuficijencijom, mehanička ventilacija može da izazove oštećenje i rupturu plućnog parenhima (barotrauma),¹⁷ kao posledicu primene pozitivnog (visokog) intratorakalnog pritiska. Identifikovano je još mehanizama povrede plućnog parenhima koji su posledice mehaničke ventilacije:

1) Atelektotrauma, zbog stalnog zatvaranja i otvaranja alveola tokom udaha, i

2) Biotrauma iliinflatorna reakcija i oslobađanje medijatora zapaljenja kao posledica nefiziološkog stresa i prekomernog rastezanja alve-

ola, koja dovodi do multiorganske disfunkcije.^{18, 19}

Ovo je osnova koncepta volutraume i ventilatorom indukovane lezije pluća (ventilator-induced lung injury - VILI). Prevencija ovog oštećenja se ostvaruje kroz nešto izmenjen koncept mehaničke ventilacije: smanjivanjem disajnog volumena i ograničavanjem plato pritiska.¹⁷

Strategija ventilacije sa protekcijom pluća

Kod bolesnika sa ARDS-om, preporučuje se strategija ventilacije sa protekcijom pluća (Lung protective ventilation strategy). Posle nekoliko pozitivnih studija objavljenih u literaturi, povoljni efekti ventilacije sa malim disajnim volumenom su potvrđeni u randomizovanoj kontrolisanoj studiji, sprovedenoj od strane mreže za ARDS Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (National Heart, Lung, and Blood Institute –NHLBI, ARDS Network) u periodu od 1996-1999. godine.²⁰ Ova studija, poznata kao ARMA studija (Respiratory Management in Acute Lung Injury/ARDS) uključila je 861-og bolesnika iz 10 različitih institucija, poredeći dva protokola mehaničke ventilacije: ispitivani odnosno snižen disajni volumen od 6ml/kg predviđene telesne težine i održavanjem plato pritiska do 30 cm H₂O u odnosu na konvencionalni protokol (disajni volumen 10-12 ml/kg bez ograničenja plato pritiska). Pokazano je da je hospitalni mortalitet značajno snižen u grupi bolesnika sa malim disajnim volumenom (31% prema 39.8%; p < 0.007). Pored toga značajno je povećan broj dana bez mehaničke ventilacije i smanjen broj dana sa multiorganskom

disfunkcijom kod ispitivane grupe (12 ± 11 prema 10 ± 11 dana; $p < 0.007$ i 15 ± 11 prema 12 ± 11 days; $p < 0.006$). Apsolutni rizik od smrti je snižen za 9%.²⁰

Jedini protokol mehaničke ventilacije za koji je pokazano da snižava mortalitet kod bolesnika sa ARDS-om jeste ventilacija sa malim disajnim volumenom. Zbog toga, ventilaciju sa većim disajnim volumenom i visokim plato pritiskom treba izbegavati kod ovih bolesnika.

Preopručeni protokol mehaničke ventilacije za bolesnike sa ARDS-om obuhvata:

1) disajni volumen određen prema proračunatoj telesnoj težini u odnosu na pol i visinu trebalo bi da iznosi 4-6 ml/kg,

2) plato pritisak se održava na vrednostima ispod 30 cm H₂O,

3) respiratorna frekvencija se titrira po potrebi (od 6-35/min) da bi se pH vrednost krvi kretala u opsegu od 7.3-7.45 i

4) adekvatna kombinacija FiO₂ i PEEP-a treba da obezbedi adekvatnu oksigenaciju, odnosno PaO₂ arterijske krvi od 55-80 mmHg ili saturaciju na pulznoj oksimetriji od 88-90%.²¹

Visok ili nizak PEEP?

Primena PEEP-a predstavlja jedan od osnovnih postulata mehaničke ventilacije kod bolesnika sa ARDS-om, sa idejom da se kolabirani, neventilirani deo pluća ponovo otvori i tako poboljša oksigenacija. Tradicionalno, koristi se PEEP od 5-12 cm H₂O.^{21, 22} Ponavljano otvaranje i zatvaranje alveola tokom respiratornog ciklusa, koje je pokazano u studijama na životinjama i dovodi do oštećenja pluća, trebalo bi da bude sprečeno primenom PEEP-a. Međutim, nikada nisu jasno definisane vrednosti koje obezbeđuju najbolji efekat uz minimum komplikacija.²¹

Danas je nejasno koje vrednosti PEEP-a su optimalne, jer u randomizovanim studijama viši PEEP ne dovodi do snižavanja mortaliteta.

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji, poznatoj po kao ALVEOLI studija (Assessment of Low tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure To Obviate Lung Injury)²³, koju je organizovala mreža za ARDS Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI, ARDS Network) pacijenti su bili svrstani u dve grupe sa različitim protokolom: grupa sa visokim (12 to 24 cm H₂O) i grupa sa nižim PEEP-

om (5 to 24 cm H₂O), dok su obe grupe ventilirane malim disajnim volumenom (6 ml/kg predviđene telesne težine). Iako su bolesnici u grupi sa višim PEEP-om imali bolju oksigenaciju, koja se ogledala u višem P/F odnosu, mortalitet je bio sličan u obe grupe. Trajanje mehaničke ventilacije i insuficijencija drugih organa bile su, takođe, slične.²³

Objavljene su još dve velike studije koje analiziraju efekte viokog PEEP-a na mortalitet: LOV (Lung Open Ventilation trial)²⁴ i Express (Expiratory Pressure trial).²⁵ Vrednosti PEEP-a korišćenog u studijama, mada određivane na različite načine, bile su slične u ispitivanim grupama, kao i mortalitet (36.4% za grupu sa višimprema 40.4% sa nižim PEEP-om u LOV, i 35.4% prema 39.0% u Express studiji).^{24, 25} Značajne razlike u mortalitetu nije bilo. Iz ovih rezultata moglo bi se zaključiti da primena bilo visokog ili nižeg PEEP-a kod bolesnika sa ARDS-om ne utiče na ishod lečenja, međutim, broj bolesnika u obe studije sa teškom hipoksemijom je mnogo veći kod onih sa nižim PEEP-om (94 bolesnika ili 10.9% sa visokim prema 184 ili 20.7% sa niskim PEEP-om).^{24, 25}

Pretpostavlja se da bi prave koristi od visokog PEEP-a mogla da ima populacija bolesnika sa težim oblicima ARDS-a, težim edemom i više kolabiranih delova pluća, kod kojih bi, na ovaj način, moglo da se smanji dalje oštećenje izazvano mehaničkom ventilacijom.¹⁷ Post hoc analiza u Ekspress studiji pokazala je nešto veće preživljavanje u podgrupi bolesnika sa težim ARDS-om, što bi odgovaralo navedenim pretpostavkama.²⁵

Iz rezultata postojećih studija može se zaključiti da su dalja istraživanja sa boljom selekcijom ispitivanih bolesnika neophodna. U međuvremenu, podaci ukazuju da je verovatno racionalnije koristiti više vrednosti PEEP-a, posebno u ranijim fazama bolesti, kad je izraženiji edem i kolaps pluća. Idealno, primena različitih metoda dinamičkog snimanja za direktnu procenu mogućnosti ekspanzije pluća (kao što je električna impedansna tomografija - Electrical impedance tomography: EIT), omogućila bi bolju titraciju PEEP-a i bolju oksigenaciju. Za sada, najracionalniji pristup bilo bi podešavanje PEEP-a na najviše vrednosti koje su kompatibilne sa disajnim volumenom od 6 ml/kg predviđene telesne težine i ograničenim plato pritiskom od $28-30$ cm H₂O.¹⁷ Ovaj pristup je bezbedan i najverovatnije koristan, posebno kod najtežih bolesnika sa ARDS-om, kod kojih bi primenjene niže vrednosti

ovog pritiska mogle da pogoršaju tok bolesti.¹⁷

Rekrutment (otvaranje) alveola

Izbor adekvatnih vrednosti PEEP-a kod bolesnika sa ARDS-om povezan je sa izvođenjem rekrutmenta (recruitment) ili otvaranjem konsolidovanih alveola sa ciljem da se poboljša oksigenacija. Međutim, i ovaj postupak sa sobom nosi dosta kontroverzi. Sam postupak nije standardizovan i ne postoje studije koje poredе efikasnost između različitih protokola.²⁶ Rekrutment se nestandardizovano i različito izvodi u kliničkoj praksi, pa je njegove efekte kod bolesnika teško porediti. Takođe, iako se ovim postupkom postižu pozitivni efekti na oksigenaciju, nema dokaza u literaturi da rekrutment utiče na ishod lečenja bolesnika.²⁶

Tokom mehaničke ventilacije pluća bolesnika sa ARDS-om mali disajni volumen koji se danas primenjuje i dalje ne sprečava mogućnost da se neki delovi pluća preterano šire (konsolidovani se ne ventiliraju, dok se ostali hipereventiliraju), a može da doprinese kolapsu alveola na kraju ekspirijuma (derecruitment). Rekrutment bi mogao da doprinese otvaranju, ekspaniranju kolabiranih alveola i na taj način doprinese ravnomernijoj ventilaciji različitih delova pluća. Međutim, nije jasno šta bi mogao da bude cilj tokom rekrutmenta: minimalna distenzija ili maksimalno otvaranje kolabiranih delova pluća i koji je najbolji metod da se rekrutment izvede.²⁶

Da bi se kod bolesnika sa ARDS-om ekspanirali kolabirani delovi pluća potrebno je da pritisak u disajnim putevima bude viši od kritičnih vrednosti na kraju inspirijuma (da bi se alveole otvorile), a da ostane uvek iznad vrednosti kojim se disajni putevi zatvaraju na kraju ekspirijuma (da alveole ne bi ponovo kolabirale). Kako kod ARDS-a plućni parenhim nije homogen, postoji spektar različitih pritisaka koji ispunjavaju ove uslove u različitim delovima pluća. Da bi se obezbedila ekspanzija u najvećem delu plućnog parenhima potrebno je da pritisak u disajnim putevima bude bar neko vreme iznad 30 cm H₂O.²⁶

U literaturi su opisani različiti postupci kojim se izvodi rekrutment alveola:²⁷

1) Visoke vrednosti CPAP – kontinuiranog pozitivnog pritiska (40 cm H₂O) u trajanju od 40 sekundi.

2) Primena intermitentnih uzdaha (sighs) u ra-

zličitim intervalima i sa različitim frekvencom

3) Intermitentna pritiskom kontrolisana ventilacija malim disajnim volumenom i PEEP-om podešenim na vrednosti 2 cm H₂O višim od Pflex. Primenjivana su tri ciklusa od 6 sekundi svakih 3 sata sa pritiskom od 40 cm H₂O ili progresivno povećanim pritiskom od 40, 50 i 60 cm H₂O.

4) Intermitentno progresivno povećavanje PEEP-a sa pritiskom of 15 cm H₂O (driving pressure) za pritiskom kontrolisani disajni volumen. Ovim postupkom moguće je dodatno titrirati vrednosti optimalnog PEEP-a, tako što se posle završenog postupka rekrutmenta PEEP progresivno smanjuje svakih 15-20 minuta. Ona vrednost pritiska koja neposredno prethodi padu PaO₂ za 5% ili padu komplijanse pluća jeste minimalni PEEP kojim se održava efekat rekrutmenta.

Intermitentno progresivno povećavanje i smanjivanje PEEP-a tokom rekrutmenta ima svoje prednosti. Smatra se da je održavanje otvorenosti alveola posle rekrutmenta blisko povezano sa PEEP-om, koji, pored toga što može da otvori alveole, sprečava derecruitment, odnosno ponovni kolaps alveola.²⁷ Dodatno, efekat na oksigenaciju zavisi od redosleda postupaka: oksigenacija se poboljšava samo ukoliko je prvo izveden rekrutment, a zatim primenjen prethodno određeni optimalni PEEP²⁸ (U prvom postupku odrediti minimalni potrebni PEEP za održavanje otvorenih alveola, a zatim izvesti rekrutment i nastaviti mehaničku ventilaciju sa prethodno određenim vrednostima PEEP-a).

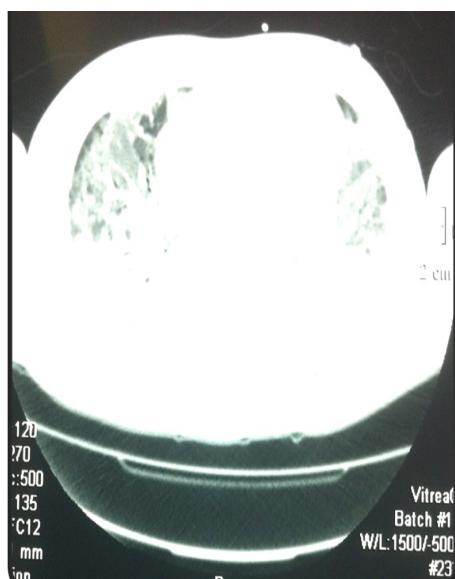
Podaci iz literature ukazuju da izvođenje rekrutmenta može da dovede do hipoksije i hemodinamske nestabilnosti (hipotenzije).²⁹ Kako nije pokazano da ovaj manevar utiče pozitivno na ishod lečenja, iako može da se primenjuje sa ciljem da se poboljša oksigenacija kod bolesnika sa ARDS-om, njegova rutinska primena kod svih bolesnika nije preporučena.²¹

Ventilacija bolesnika u položaju na trbuhu

Pozicioniranje bolesnika sa ARDS-om u položaj na trbuhu (prone position) tokom mehaničke ventilacije pluća opisano je prvi put 1974. godine.³⁰ Do danas, interesovanje za ovu intervenciju kod bolesnika sa izraženom hipoksijom, koja ne reaguje na ostala terapijska sredstva ne jenjava. Pretpostavlja se da više različitih mehanizama utiče na bolju oksi-

genaciju koja se postiže ovim postupkom: rekrutment ili otvaranje alveola, redistribucija ventilacije prema dorzalnim delovima pluća sa boljim odnosom između ventilacije i perfuzije plućnog parenhima, kao i izbegavanje kompresije pluća srcem i drugim medijastinalnim strukturama.²¹ (Slika 1, Slika 2)

Slika 1. Masivna konsolidacija plućnog parenhima kod bolesnika sa ARDS-om; posebno se uočava izražena konsolidacija u bazalnim (dorzalnim) delovima



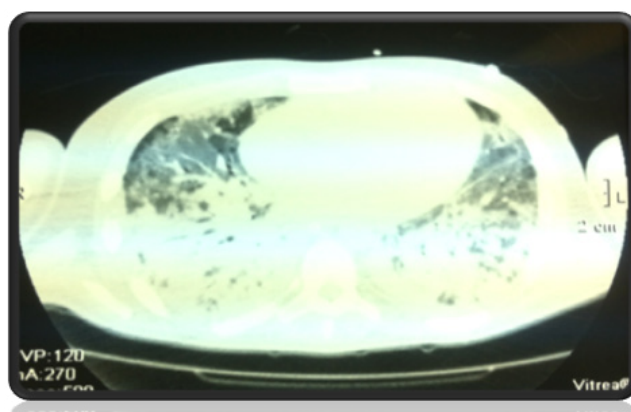
Dakle, bez obzira na kratkoročne pozitivne efekte koje ima na oksigenaciju, ventilacija bolesnika koji su pozicionirani na trbuh ne preporučuje se kao standardni postupak.²¹ Međutim, kod bolesnika kod kojih se održava teška hipoksija, uprkos primenjenim visokim vrednostima FiO_2 (iznad 60%) ili plato pritiska (iznad 30 cm H_2O), pozicija na trbuhu može da se primeni kao spasonosna terapija. U tim okolnostima, treba razmotriti odnos između koristi i štete od ovakve terapije koja se vezuje za njene komplikacije: slučajna ekstubacija ili endobronhijalna intubacija, opstrukcija disajnog puta ili erozije i povrede bolesnika izazvane ovakvim pozicioniranjem.²¹

Režimi mehaničke ventilacije kod bolesnika sa ARDS-om

U svim kliničkim studijama koje su pokazale pozitivne efekte na mortalitet kod bolesnika sa ARDS-om primenjivana je volumenom kontrolisana (asist-controlled) mehanička ventilacija, zbog čega ona danas predstavlja preporučeni režim ventilacije

Više studija je objavljeno u literaturi vezanih za efekte pozicioniranja bolesnika na trbuh tokom lečenja ARDS-a i sve su pokazale slične rezultate.^{31, 32, 33} Naime, iako većina bolesnika poboljšava oksigenaciju, ovaj postupak ne utiče značajno na ishod lečenja i smanjivanje mortaliteta.

Slika 2. Isti bolesnik 5 dana posle primenjene mehaničke ventilacije; uočavaju se i dalje konsolidovani delovi pluća, najviše u bazalnim (dorzalnim) delovima; samo gornji (anteriorni) delovi pluća se ventiliraju



za ovu populaciju bolesnika.^{20, 21, 23} Naravno, protektivna ventilacija pluća može da se ostvari primenom i drugih, alternativnih režima ventilacije, koji se mogu podesiti na novijim aparatima za mehaničku ventilaciju.

U literaturi se, kao ekstremni vid ventilacije sa malim disajnim volumenom, koji može da se primeni kod bolesnika sa ARDS-om, pominje visoko-frekventna oscilatorna ventilacija (high-frequency oscillatory ventilation - HFOV).²¹ U studijama na životinjama i opservacionim kliničkim studijama pokazano je da se isporukom veoma malog disajnog volumena (1-5 ml/kg) kod ovog režima ventilacije poboljšava razmena gasova i smanjuje oštećenje pluća.²¹ Međutim, dve velike objavljene randomizovane kontrolisane studije nisu pokazale smanjenje mortaliteta sa primenom HFOV-e.^{34, 35} Dok se pozitivni efekti ne potvrde u daljim istraživanjima, ovaj režim mehaničke ventilacije se ne preporučuje za širu primenu.

Kod bolesnika kod kojih postoje teškoće u izvođenju uobičajenih režima ventilacije, mogu da se primene inverzna ventilacije (IRV; odnos I:E preko

1) ili ventilacija sa oslobađanjem pritiska u disajnim putevima (airway pressure release ventilation - APRV).²¹ Produžavanjem inspiratornog vremena kod IRV, povećava se srednji pritisak u disajnim putevima i alveolama, što je osnovni mehanizam kojim se ostvaruje bolja oksigenacija. Kod APRV primenjuje se kontinuirani viši pritisak kojim se ostvaruje ekspanzija kolabiranih alveola, dok faza oslobađanja pritiska smanjuje pritisak u sistemu. U ovom režimu ventilacije, moguća je spontana ventilacija tokom čitavog podešenog ventilatornog ciklusa čime se poboljšava ventilacija niže postavljenih delova pluća, smanjuje atelektaza, povećava volumen pluća na kraju ekspirijumai obezbeđuje bolja oksigenacija. Iako oba ova režima ventilacije mogu da dovedu do pozitivnih efekata kod bolesnika sa teškim oblicima ARDS-a, njihova široka primena takođe nije preporučena zbog nedostatka jačih dokaza o efektima na preživljavanje i ishod lečenja.²¹

Neinvazivna ventilacija pluća (NIV) koja se uspešno primenjuje kod respiratorne insuficijencije različite etiologije, u randomizovanim studijama nije pokazala pozitivne rezultate kod bolesnika sa ARDS-om.³⁷ U dobro odabranim pojedinačnim slučajevima, NIV može imati efekta, ali se njena rutinska primena kod ovih bolesnika ne preporučuje.³⁷

Sumiranje rezultata iz literature

U poslednjem sistematskom pregledu literature objavljenom u Kohranovoj bazi podataka (Cochrane)³⁸, 2013. godine, pokazano je da primena mehaničke ventilacije sa malim disajnim volumenom smanjuje rizik od smrti praćen 28-dnevnim mortalitetom. Smanjen je i hospitalni mortalitet, međutim, u literaturi nema dovoljno podataka o efektima protektivne ventilacije na morbiditet i dugoročno preživljavanje bolesnika sa ARDS-om. Veći disajni volumen i viši plato pritisci povezani su sa većim rizikom, ali nema dovoljno dokaza kojim bi se razgraničilo da li tome posebno doprinosi pojedinačno neki od njih (prekomerna distenzija alveola ili baotrauma).

Ima dovoljno dokaza u literaturi da je disajni volumen glavna determinanta boljeg ishoda, nezavisno od izbora PEEP-a koji se primenjuje. Međutim u svim analiziranim studijama, pored poređenja različitih disajnih volumena, drugi ele-

menti mehaničke ventilacije su takođe bili povezani sa njima (permisivna hiperkapnija, različite vrednosti PEEP-a i nivo plato pritiska). U tradicionalnom pristupu mehaničkoj ventilaciji prisutni su, ne samo viši disajni volumen, već i normokapnija, visok plato pritisak i niske vrednosti PEEP-a. Tako da možemo reći da se danas porede dva različita pristupa mehaničkoj ventilaciji kod bolesnika sa ARDS-om.

Rezultate ovih različitih pristupa možda treba sagledavati kroz transpulmonarni pritisak, ili silu rastezanja pluća, koji zapravo utiče na oštećenje pluća i rezultat lečenja. Naime, veliki disajni volumen bi mogao da ošteti pluća samo ukoliko je i transpulmonarni pritisak veliki. S druge strane, ukoliko je komplijansa pluća niska, viši plato pritisci mogu da budu neophodni da bi se dostigao određeni transpulmonarni pritisak, što ne mora samo po sebi da se odražava i u povećanju disajnog volumena.

Možemo reći da mnoga pitanja vezana za mehaničku ventilaciju bolesnika sa ARDS-om još uvek nisu razjašnjena.

Zaključak

Pod dijagnozom ARDS-a se i dalje okuplja veoma heterogena populacija bolesnika, uprkos pokušajima da se unapređenom definicijom učine jasnijim dijagnostički kriterijumi i omogući bolje sagledavanje ovog sindroma. Iako predstavlja okosnicu lečenja, pored terapije predisponirajućih faktora, mnoga pitanja vezana za mehaničku ventilaciju bolesnika sa ARDS-om (nivo PEEP-a, primena rekrutmenta, pozicioniranje bolesnika, indikacije za primenu različitih režima mehaničke ventilacije) još uvek nisu razjašnjena. Jedini protokol mehaničke ventilacije za koji je pokazano da snižava mortalitet kod bolesnika sa ARDS-om jeste ventilacija sa malim disajnim volumenom. Ventilaciju sa većim disajnim volumenom i visokim plato pritiskom treba izbegavati kod ovih bolesnika.

Literatura

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.
2. Jesu's Villar. What Is the Acute Respiratory Distress Syndrome? *Respiratory Care* 2011;56(10): 1539-45.
3. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventila-

tor associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332–340

4. Villar J, Kacmarek RM, Hedenstierna G. From ventilator-induced lung injury to physician-induced lung injury: why the reluctance to use small tidal volumes? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:267–271

5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1334–1349.

6. Jesu's Villara, Jesu's Blanco, Robert M. Kacmarek. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Current Opinion in Critical Care* 2011;17:13–17.

7. Villar J, Slutsky AS. Is the outcome from acute respiratory distress syndrome improving? *Curr Opin Crit Care* 1996;2:79–87.

8. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(3):220–227.

9. Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Chest* 2010;138(3):559–567.

10. Jesu's Villar, Jesu's Blanco, Jose' Manuel An'ón, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1932–1941.

11. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:814–816.

12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533.

13. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage—the role of oxygen, shock, and related factors: a review. *Am J Pathol.* 1976;85(1):209–228.

14. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645.

15. Eduardo L.V. Costaa, Marcelo B.P. Amato. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19(1):16–23.

16. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151 (2 Pt 1):293–301.

17. Gattinoni L, Caironi P. Refining Ventilatory Treatment for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2008; 299 (6):691–93.

18. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99(5):944–952.

19. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a random-

ized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):54–61.

20. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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.

21. Girard TD, Bernard GR. Mechanical Ventilation in ARDS. A State-of-the-Art Review. *Chest* 2007; 131:921–929.

22. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345–355

23. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336

24. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(6):637–645.

25. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(6):646–655.

26. Badet M, Bayle F, Richard JC, Gue'rin C. Comparison of Optimal Positive End-Expiratory Pressure and Recruitment Maneuvers During Lung-Protective Mechanical Ventilation in Patients With Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care* 2009;54(7):847–854.

27. Barbas CSV, Janot de Matos GF, Pincelli MP, da Rosa Borges E, Antunes T, Monteiro de Barros J, Okamoto V, Borges JB, Amato MBP, Ribeiro de Carvalho CR. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:18–28.

28. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care* 2006;51(10):1132–1139.

29. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003; 31:2592–2597

30. Bryan AC. Conference on the scientific basis of respiratory therapy: pulmonary physiotherapy in the pediatric age group; comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:143–144

31. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573

32. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respi-

ratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387

33. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multi-center trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239

34. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:801–808

35. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9:R430–R439

36. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444

37. Truitt JD, Bernard GR. Noninvasive ventilation: don't push too hard. *N Engl J Med* 2004; 350:2512–2515

38. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD003844. DOI: 10.1002/14651858.CD003844.pub4.