

# SERBIAN JOURNAL OF ANESTHESIA AND INTENSIVE THERAPY

---

Časopis Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije  
Godište 36; Januar - Mart 2014; Broj 1-2

---

## SRPSKI ČASOPIS ANESTEZIJA I INTENZIVNA TERAPIJA

Official Journal of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists  
Volume 36; January - March 2014; Issue 1-2

**Glavni i odgovorni urednik**  
**Editor in Chief**  
Nevena Kalezić

**Zamenik urednika**  
**Accessory Chief Editor**  
Radmilo Janković

**Sekretar**  
**Secretary**  
Miodrag Milenović

### **Uređivački odbor/Editorial Board**

Dragan Vučović  
Predrag Romić  
Zoran Slavković  
Ljiljana Gvozdenović  
Aleksandar Pavlović  
Branko Milaković  
Milić Veljović

Dušica Simić  
Nebojša Lađević  
Jasna Jevđić  
Vesna Malenković  
Vojislava Nešković  
Ivana Budić  
Ivan Palibrk

Gabriel Gurman, Izrael  
Neil Soni, Engleska  
Ehrenfried Schindler, Nemačka  
Massimiliano Sorbello, Italija  
Peter Biro, Švajcarska  
Dorel Sandesc, Rumunija

*Lektor za srpski jezik*  
*Serbian language editor*  
Ivana Živić

*Lektor za engleski jezik*  
*English language editor*  
Nikola Slijepčević

*Tehnički urednik*  
*Technical Editor*  
Ksenija Stevanović

*Izvršni izdavač/Executive Publisher*  
“La pressing“, Cara Dušana 17, 14224 Lajkovac  
tel. 014/72069 e-mail: lapressing@hotmail.com

Tiraž 1000

---

*Adresa uredništva/Editorial Office*  
Centar za endokrinu hirurgiju KCS, 11000 Beograd, Pasterova 2,  
Vojnomedicinska akademija, 11000 Beograd, Crnotravska 17,  
Tel/ +381 11 366 32 61 Fax +381 11 361 57 88 e-mail: casopis.anestezija@gmail.com



---

---

## SADRŽAJ

---

Godište: 36 I-III 2014. Broj: 1-2

---

Pismo Predsednika UAIS..... 5

Pismo Presednika Sekcije za anesteziologiju,  
intenzivno lečenje i terapiju bola  
Srpskog lekarskog društva .....9

Pismo gosta urednika .....13

Radovi prezentovani na Simpozijumima  
Mehanička ventilacija pluća I i II, u Beogradu,  
2014. godine

1. Istorijat mehaničke ventilacije pluća  
*Nevena Kalezić, Dejan Marković, Vera Sabljak,  
Marina Stojanović, Ana Mandraš, Radmilo Janković.....15*

2. Fiziologija respiratornog sistema  
*Dragan Vučović..... 21*

3. Indikacije za mehaničku ventilaciju i  
osnovna podela ventilatora  
*Zoran Slavković, Goran Rondović..... 37*

4. Modovi mehaničke ventilacije  
*Dejan Marković, Dragana Unić Stojanović, Jasna Jevđić,  
Dušanka Janjević, Vladimir Dolinaj, Radmilo Janković.....43*

5. Osnovni i prošireni monitoring bolesnika za vreme  
mehaničke ventilacije pluća  
*Radmilo Janković, Ivana Zdravković, Biljana Stošić,  
Saša Ignjatijević, Dejan Marković.....51*

6. Analgosedacija bolesnika tokom mehaničke ventilacije  
*Marina Stojanović, Dejan Marković, Vera Sabljak,  
Nataša Denčić, Ksenija Stevanović, Nebojša Lađević .....63*

7. Postupak odvajanja od mehaničke ventilacije pluća i  
kriterijumi za ekstubaciju  
*Dragana Unić-Stojanović, Dejan Marković.....75*

8. Mehanička ventilacija pluća kod dece  
*Ivana Petrov Bojičić, Dušica Simić, Ivana Budić.....83*

9. Komplikacije mehaničke ventilacije  
rana traheostomija – za i protiv  
*Jasna Jevđić, Filip Žunić, Dejan Marković .....89*

10. Neinvazivna mehanička ventilacija pluća  
*Vladimir Dolinaj, Tatjana Lončar, Teodora Božić,  
Marijana Karišik, Dejan Marković, Dušanka Janjević.....97*

---

---

## CONTENTS

---

Volume: 36 I-III 2014. Issue: 1-2

---

Letter from the chairman of SAAI .....5

Letter from the President of the Section of  
Anesthesiology, Intensive Care and Pain Therapy  
of Serbian Medical Society..... 9

Letter from the guest editor..... 13

Articles presented at the Mechanical Ventilation I  
and II Symposia, Belgrade, 2014

1. The history of mechanical ventilation  
*Nevena Kalezić, Dejan Marković, Vera Sabljak,  
Marina Stojanović, Ana Mandraš, Radmilo Janković.....15*

2. Physiology of the respiratory system  
*Dragan Vučović..... 21*

3. Mechanical ventilation indications and  
basic ventilator clasification  
*Zoran Slavković, Goran Rondović..... 37*

4. Mechanical ventilation modes  
*Dejan Marković, Dragana Unić Stojanović, Jasna Jevđić,  
Dušanka Janjević, Vladimir Dolinaj, Radmilo Janković.....43*

5. Basic and advanced monitoring of  
mechanically ventilated patient  
*Radmilo Janković, Ivana Zdravković, Biljana Stošić,  
Saša Ignjatijević, Dejan Marković.....51*

6. Analgosedation during mechanical ventilation  
*Marina Stojanović, Dejan Marković, Vera Sabljak,  
Nataša Denčić, Ksenija Stevanović, Nebojša Lađević .....63*

7. The process of weaning from mechanical ventilation and  
the criteria for extubation  
*Dragana Unić-Stojanović, Dejan Marković.....75*

8. Mechanical ventilation of pediatric patients  
*Ivana Petrov Bojičić, Dušica Simić, Ivana Budić.....83*

9. Complications of mechanical ventilation  
early tracheostomy - pro and contra  
*Jasna Jevđić, Filip Žunić, Dejan Marković .....89*

10. Non-invasive mechanical ventilation  
*Vladimir Dolinaj, Tatjana Lončar, Teodora Božić,  
Marijana Karišik, Dejan Marković, Dušanka Janjević.....97*

<b>11. Visokofrekventna džet ventilacija</b> <i>Dušanka Janjević, Vladimir Dolinaj, Marijana Karišik, Dejan Marković, Nevena Kalezić</i> ..... 103	<b>11. High frequency jet ventilation</b> <i>Dušanka Janjević, Vladimir Dolinaj, Marijana Karišik, Dejan Marković, Nevena Kalezić</i> ..... 103
<b>12. Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika</b> <i>Ljiljana Gvozdrenović, Dejan Marković, Gorica Mališanović, Vladimir Dolinaj, Sandra Jovanović, Nevena Kalezić</i> ..... 109	<b>12. Ventilator associated pneumonia</b> <i>Ljiljana Gvozdrenović, Dejan Marković, Gorica Mališanović, Vladimir Dolinaj, Sandra Jovanović, Nevena Kalezić</i> ..... 109
<b>13. Akutni respiratorni distress sindrom odraslih i mehanička ventilacija</b> <i>Vojislava Nešković</i> ..... 117	<b>13. Adult acute respiratory distress syndrom and mechanical ventilation</b> <i>Vojislava Nešković</i> ..... 117
<b>15. Kliničke manifestacije infekcije virusom Zapadnog Nila</b> <i>Nada Popović, Nataša Nikolić, Branko Milošević, Olga Dulović, Aleksandar Urošević, Nikola Mitrović</i> ..... 127	<b>15. Clinical manifestations of the West Nile virus infection</b> <i>Nada Popović, Nataša Nikolić, Branko Milošević, Olga Dulović, Aleksandar Urošević, Nikola Mitrović</i> ..... 127
<b>14. H1N1 pneumonija</b> <i>Ana Mandraš, Branislav Mojsić, Vera Sabljak, Dejan Marković, Saša Ignjatijević, Nevena Kalezić</i> ..... 133	<b>14. H1N1 pneumonia</b> <i>Ana Mandraš, Branislav Mojsić, Vera Sabljak, Dejan Marković, Saša Ignjatijević, Nevena Kalezić</i> ..... 133
<b>16. Infekcija H1N1 virusom i mehanička ventilacija pluća - iskustvo Vojnomedicinske akademije</b> <i>Milić Veljović, Maja Šurbatović, Mihajlo Stojić, Rade Vuković</i> ..... 139	<b>16. H1N1 virus infection and mechanical ventilation - experience of the Military Medical Academy</b> <i>Milić Veljović, Maja Šurbatović, Mihajlo Stojić, Rade Vuković</i> ..... 139
<b>17. Infekcija H1N1 virusom i mehanička ventilacija pluća - iskustvo Kliničkog centra Niš</b> <i>Biljana Stošić, Radmilo Janković, Danijela Stanković, Ines Veselinović, Nenad Savić</i> ..... 145	<b>17. H1N1 virus infection and mechanical ventilation - experience of the Clinical Center Niš</b> <i>Biljana Stošić, Radmilo Janković, Danijela Stanković, Ines Veselinović, Nenad Savić</i> ..... 145
<b>Nagrada za doprinos mladih specijalista anesteziologa iz fonda „Prim. dr Jovan Bogunović“</b> <i>Predsedništvo Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola SLD</i> ..... 153	<b>Award for contribution of the young anaesthesiologists from the “Prim. dr Jovan Bogunović“ fund</b> <i>Presidency of the Section on Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Therapy SMS</i> ..... 153
<b>Vodič za autore</b> ..... 155	<b>Guide to Authors</b> ..... 161

---

**Pismo Predsednika Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije (UAIS)**

---

Poštovane kolegice i kolege,

Udruženje anesteziologa i intenzivista Srbije (UAIS) je tokom 2013. godine imalo brojne, zapažene aktivnosti, kako na domaćoj stručnoj sceni, tako i na međunarodnom planu, pre svega zahvaljujući izuzetnom angažovanju i entuzijazmu većine članova predsedništva.

**Izveštaj o radu Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije***Aktivnosti u zemlji*

Časopis našeg udruženja, SJAIT (Serbian Journal of Anaesthesia and Intensive Therapy), redovno izlazi i dobija renome koji zaslužuje, a elektronska izdanja možete čitati na sajtu UAIS. Naš časopis napreduje iz godine u godinu, a sve to zahvaljujući ogromnom trudu i entuzijazmu uredništva, na čelu sa glavnom urednicom, prof. dr Nevenom Kalezić. Od 2013.g. uvedena je i (simbolična) pretplata na časopis, prvenstveno za zdravstvene organizacije, ali i za pojedince, u iznosu od 1.000 dinara godišnje, za 4 dvobroja. O daljim planovima vezanim za SJAIT obaveštavaće vas glavna urednica u svom obraćanju čitaocima.

Održani su značajni stručni sastanci, sa međunarodnim učešćem, u koordinisanoj su-organizaciji sa Sekcijom za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva, i to:

Od 19. do 21. aprila 2013. godine, u organizaciji Medicinskog fakulteta Niš, uz podršku UAIS, održan je tradicionalni, peti po redu, Simpozijum iz anestezije i intenzivne terapije. To je sigurno bio najzapaženiji i najbolje organizovan Simpozijum do sada, kako po broju učesnika, izuzetnim i brojnim predavačima iz inostranstva i Srbije, tako i u pogledu odlične organizacije, tople i prijateljske atmosfere koja je vladala sve vreme njegovog trajanja. Na ovom, jubilarnom, Simpozijumu, po prvi put je upriličena i promocija jedne knjige. U pitanju je publikacija pod nazivom "Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini", u izdanju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,



koja je priznata za udžbenik za specijalističku nastavu na ovom fakultetu, urednika prof. dr Nevene Kalezić. U ime svih učesnika i predavača zahvaljujemo se i čestitamo glavnom organizatoru ovog skupa, prof. dr Radmilu Jankoviću i njegovom timu. Sledeći, šesti simpozijum, održaće se od 25. do 27. aprila 2014. godine u Nišu.

U periodu od 24.-25.05.2013. godine održan je: „8. Beogradski internacionalni simpozijum o bolu (BISOP)“. Simpozijum je održan u Beogradu, u Amfiteatru Narodne Biblioteke. Na Simpozijumu je bilo prisutno 231 učesnika – polaznika lekara, 4 učesnika – polaznika farmaceuta i 13 učesnika – polaznika medicinskih sestara i tehničara. Novi predsednik BISOP-a, doc. dr Nebojša Lađević, prethodni predsednik prof. dr Dragan Pavlović i ostali organizatori ovog značajnog skupa pokazali su izuzetan nivo međusobne saradnje i timskog rada, zahvaljujući čemu postižu tako velike uspehe.

CEEA kursevi (Committee for European Education in Anaesthesiology-CEEA,) u okviru evropske kontinuirane edukacije u anesteziji Evropskog Udruženja Anesteziologa (ESA) se održavaju u kontinuitetu, počevši od prethodnog Kongresa, tako da je: "CEEA 3 – intenzivno lečenje, trauma i transfuzija", treći kurs, u nizu od 6 kurseva, održan na Kopaoniku 09-11.03.2013. u velikoj sali Hotela Grand.

”CEEA 4 – pedijatrijska i akušerska anestezija”, četvrti kurs, je održan u Beogradu 25.10.2013. u velikoj sali Poslovnog centra Hemofarm. Ovi kursevi su akreditovani kao domaći kurs prve kategorije i polazniku koji ga je završio doneli su po 6 bodova, za svaki. Broj polaznika je bio impresivan - 102 anesteziologa. I na kraju, doc. Lađević i saradnici su imali promociju udžbenika „Anestezija u urologiji“ u decembru 2013. godine. Čestitamo glavnom i odgovornom uredniku i svim autorima na ovom značajnom delu.

Na sastancima predsedništva UAIS i Predsedništva Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola SLD, održanim u VMA Beograd 13. decembra 2013. godine, jednoglasno su podržane inicijative prof. dr Nevene Kalezić, predsednice Sekcije SLD i prof. Predraga Romića, predsednika UAIS, o zajedničkim, koordinisanim aktivnostima Sekcije SLD i Udruženja, sve u cilju poboljšanja anesteziološke službe u našoj zemlji, uz otvoren poziv svim ostalim anesteziološkim i sličnim strukovnim udruženjima da nam se pridruže. Mišljenja smo da samo zajedničkim radom, uz dobru saradnju i dogovor, bez ikakvog uplitanja u organizaciju i rad svakog udruženja ponaosob, možemo da, kroz koordinisane aktivnosti, dođemo do zajedničkih dostignuća, a to je pre svega poboljšanje stanja celokupne anesteziološke službe u Srbiji i, kao krajnjeg ishoda, poboljšanja lečenja i bezbednosti bolesnika.

Obaveštavamo vas da su uveliko započete pripreme za organizaciju 12. Kongresa UAIS sa međunarodnim učešćem koji će se održati u Beogradu od 23. do 26. oktobra 2014. godine. Planiramo održavanje 15 sesija, sa po šest predavanja u svakoj, i šest predkongresnih kurseva i radionica koji će obuhvatiti sve značajne teme iz anesteziologije i intenzivnog lečenja. Uskoro ćemo na sajtu udruženja postaviti prvo zvanično obaveštenje o predstojećem kongresu sa glavnim temama i predavačima. Očekujemo dolazak više od 30 uglednih predavača iz inostranstva i isto toliko iz Srbije. Na kongresu su planirane i posterprezentacije i rok za njihovo slanje je 15. april 2014. godine. Za bliže informacije, možete se obratiti predsedniku naučnog odbora, prof. dr Zoranu Slavkoviću ili predsedniku organizacionog odbora, prof. dr Predragu Romiću.

### *Međunarodne aktivnosti UAIS realizovane u 2013. godini*

UAIS je imao veoma živu međunarodnu aktivnost i stvorene su čvrste veze sa evropskim i svetskim udruženjem anesteziologa i njihovim sekcijama.

Naučni komiteti ESA (Evropskog udruženja anesteziologa) i WFSA (Svetske federacije anestezioloških asocijacija) odobrile su korišćenje svojih logo-a naučnim programima sledećih međunarodnih sastanaka održanih u našoj zemlji:

- Peti međunarodni prolećni simpozijum anestezije i intenzivne terapije u Nišu, april 2013.
- Peta međunarodna letnja škola dečje anestezije u Beogradu, maj 2013.
- Osmi BISOP, u Beogradu, maj 2013.
- Drugi Kongres intenzivne terapije u Beogradu, maj 2013.
- Međunarodna Škola regionalne anestezije u porodiljstvu, Novi Sad, septembar 2013. Naučni program i finansiranje kroz projekat Edukacionog komiteta WFSA, odobreno na međunarodnom konkursu. (prim. dr Borislava Pujić, dr Miodrag Milenović).
- Održan prvi OLA EDAIC u aprilu 2013 u Nišu, u okviru Petog međunarodnog prolećnog simpozijuma anestezije i intenzivne terapije. U ime predsedništva UAIS koordinator je bila dr Vojislava Nešković.
- U okviru predkongresnih aktivnosti Petog međunarodnog prolećnog simpozijuma anestezije i intenzivne terapije u Nišu je održan (17. i 18. aprila) treći po redu BASIC kurs pod pokroviteljstvom evropskog udruženja intenzivista (ESICM). U ime UAIS kursom je rukovodio prof. dr Radmilo Janković, dok je kordinator kursa bila ass. dr Gordana Jovanović.

Članovi predsedništva UAIS sudelovali su i u drugim aktivnostima na međunarodnom planu:

- San Francisko, USA, Američki kongres anesteziologa (ASA-kongres), oktobar 2013. (predavanje po pozivu, prof. dr Dušica Simić)
- Temišvar, Rumunija, oktobar 2013 – jesenji ESA Kongres: učešće članova Predsedništva UAIS u predkongresnim aktivnostima (dr Vojislava Nešković, ass. dr Gordana Jovanović) i u naučnom programu kongresa (prof. dr Radmilo Janković).

- Ženeva, Švajcarska, Kongres Evropskog udruženja dečjih anesteziologa (ESPA), septembar 2013 (predavanje po pozivu, prof. dr Dušica Simić)
  - Beč, Austrija, Kongres austrijskog udruženja anesteziologa sa međunarodnim učešćem, novembar 2013. (plenarno predavanje prof. dr Radmilo Janković)
  - Sinaja, Rumunija, Rumunski nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem, maj 2013. Članovi Predsedništva UAIS, prof. dr Radmilo Janković i dr Miodrag Milenović učestvovali u Naučnom programu skupa, kao i na sastancima regionalnih inicijativa.
  - Vajmar, Nemačka, Kongres nemačkog udruženja o sepsi sa međunarodnim učešćem, septembar, 2013. (predavač po pozivu prof. dr Radmilo Janković)
  - Podgorica, Crna Gora, Simpozijum o otežanom disajnom putu, pod pokroviteljstvom evropskog udruženja za disajni put (EAMS), septembar 2013. (predavač po pozivu prof. dr Nevena Kalezić)
  - Brčko, Republika Srpska, Godišnji sastanak Udruženja anesteziologa i reanimatologa Republike Srpske, Simpozij sa međunarodnim učešćem, jun 2013. (predavač po pozivu prof. dr Dušica Simić)
  - Skoplje, Makedonija, Balkanski simpozijum o otežanom disajnom putu, februar 2013. (plenarno predavanje prof. dr Radmilo Janković)
  - Dojran, Makedonija, CEEA 3 kurs, u organizaciji Makedonskog udruženja anesteziologa, oktobar 2013. (predavač po pozivu prof. dr Radmilo Janković)
  - Kairo, Egipat, Peti Sve-Afrički kongres anesteziologa, april 2013. Učešće u Naučnom programu kongresa i sastanak Edukacionog komiteta WFSA. (dr Miodrag Milenović)
  - Barselona, Španija, Kongres Euroanaesthesia, jun 2013:
    - U okviru "National Society Village", otvoren štand UAIS za predstavljanje stručnih aktivnosti UAIS u izložbenom prostoru kongresa, a saradnji sa Turističkonm organizacijom Srbije (ass. dr Gordana Jovanović)
    - Sastanak Predsednika/predstavnika Nacionalnih udruženja u okviru Savetodavnog komiteta Predsednika (dr Miodrag Milenović)
    - Sastanak ESA NASC komiteta (dr Vojislava Nešković)
    - ESA CEEA Generalna skupština (doc. dr Nebojša Lađević)
    - Sastanak članova predsedništva UAIS, koji su angažovani u Naučnom programu ESA "Teach the Teachers", sa predstavnicima Edukacione platforme ESA.
    - ESA Generalna skupština prihvatila novi ESA By Low.
- Kao krunu realizacije izuzetnih međunarodnih aktivnosti UAIS treba svakako istaći i činjenicu da su dva člana predsedništva UAIS izabrana u naučne podkomitete evropskog udruženja anesteziologa (ESA), i to: prof. dr Radmilo Janković (podkomitet 1; Evidence-based Practice and Quality Improvement) i dr Miodrag Milenović (podkomitet 15; Education, Research and Presentation). Ovo je prvi put da Srbija ima svoje predstavnike u ovako značajnom telu ESA. Uspeh je još značajniji imajući u vidu da su izabrani u jako oštroj konkurenciji i kao jedni od retkih predstavnika iz istočnoevropskih zemalja.
- Svim članovima Udruženja, svim anesteziolozima Srbije želim srećnu i uspešnu 2014. godinu i čestitam Božićne praznike!*

S' poštovanjem,

**Prof. dr Predrag Romić**  
**Predsednik Udruženja anesteziologa i**  
**intenzivista Srbije**





## ***Pismo Predsednika sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva***

### ***Stručne aktivnosti Sekcije: analiza rada u protekloj godini i plan rada za 2014. godinu***

Poštovane kolegenice i kolege,

Sekcija za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva (SLD) proslavila je prošle, 2013.godine, značajan jubilej – 55 godina od osnivanja. Ovako dugu tradiciju nema ni jedno drugo udruženje anesteziologa i intenzivista u našoj zemlji. Te davne, 1958. godine, kada je osnovana, u Srbiji je bilo svega desetak anesteziologa, koliko je bio minimum da bi se mogla osnovati Sekcija u okviru SLD, pa su svi anesteziolozi u Srbiji bili članovi Sekcije i ujedno, članovi Predsedništva Sekcije. Danas u Srbiji ima blizu 850 lekara na anesteziji (specijalista, specijalizanata i kliničkih lekara), od čega je preko 600 evidentiranih članova Sekcije. Dakle, naše udruženje je, ne samo najstarije, već i najbrojnije u Srbiji. Osim toga, sa ponosom možemo reći da je to i jedno od najaktivnijih udruženja, ne samo među ostalim srpskim anesteziološkim udruženjima/društvima, već i među drugim specijalističkim sekcijama u okviru SLD.

U protekloj, 2013. godini, održali smo 16 akreditovanih stručnih sastanaka, u kojima smo bili jedini organizatori ili su-organizatori, od čega i tri internacionalna simpozijuma. Pored velikih anestezioloških kuća, koje su tradicionalno domaćini Sekcije (Vojnomedicinska akademija, Institut za majku i dete “Dr Vukan Čupić” itd), pomogli smo i manje centre, preko njihovih podružnica SLD, da organizuju stručne sastanke. Prošle godine su to bili Leskovac, Čačak, Užice i Smederevo, a ove godine su u planu Čuprija i Šabac. I u 2014.g. planirano je održavanje takođe 16 akreditovanih stručnih sastanaka u kojima je Sekcija jedini organizator ili su-organizator. Kalendar održavanja predstojećih stručnih sastanaka dat je na kraju ovog članka.

Kada su u pitanju ovogodišnji stručni sastanci, od ove godine biće uvedena jedna novina: mogućnost da se kolege prijave da drže predavanja na nekim sastancima Sekcije, bez obzira što organizator nije ustanova iz koje oni potiču. Ovo je uvedeno iz razloga što u nekim manjim sredinama nema objektivnih mogućnosti organizacije sastanaka, pa



anesteziolozi iz tih sredina (među kojima ima veoma kvalitetnih) mogu biti samo slušaoci, a nikada predavači na sastancima. Uvođenjem ove novine, biće pružena šansa kolegama za afirmaciju (svoje ustanove i sebe lično). Prednost pri prijavlivanju će imati teme bazirane na ličnom iskustvu: prikazi slučajeva ili prikaz neke serije bolesnika iz njihove ustanove.

Za početak, otvorena je mogućnost prijavlivanja za 3 sastanka, koji se održavaju u drugom delu godine, da bi kolege mogle blagovremeno da se prijave (pre akreditacije). Rok za prijavlivanje (za sva 3 sastanka) je do kraja maja 2014. To su sledeći sastanci:

**1. Tema: „Urgentna stanja u medicini: anesteziološko-reanimatološki aspekti”**

**Organizator:** Urgentni centar Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad (Aktiv za reanimatologiju i traumu)

**Kontakt osobe:** prof. dr Ljiljana Gvozdenović (063-529-409), ass. dr Vesna Pajtić (064-8059-579)

**2. Tema: „Odabrane teme iz akušerske anestezije”**

*Organizator:* Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, Beograd (Aktiv akušerskih anesteziologa),

*Kontakt osobe:* prof. dr Tatjana Ilić-Mostić (066-8300-894), prim. dr Mirjana Kendrišić (063-7155-340)

**3. Tema: „Anestezija i intenzivno lečenje pedijatrijskih bolesnika”**

*Organizator:* Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić”, Beograd (Aktiv pedijatrijskih anesteziologa)

*Kontakt osobe:* prof. dr Dušica Simić (064-121-3819), dr Mladen Erceg (063-571-576).

Sekcija svoje stručne aktivnosti sprovodi i preko svojih osam Aktiva. Pored dva aktiva sa veoma dugom tradicijom, Aktiva pedijatrijskih anesteziologa (predsednik- prof. dr Dušica Simić, UDK) i Aktiva za regionalnu anesteziju –SARA (predsednik dr sci. Vojislava Nešković, VMA), poslednjih godina osnovano je još šest Aktiva u kojima su okupljeni anesteziolozi oko specifičnih ili subspecijalističkih oblasti anestezije: Aktiv akušerskih anesteziologa (predsednik-prof. dr Tatjana Ilić-Mostić, KCS), Aktiv za terapiju bola (predsednik-doc. dr Nebojša Lađević, KCS), Aktiv za intenzivnu terapiju (predsednik-prof. dr Radmilo Janković, KC Niš), Aktiv za reanimatologiju i traumu (predsednik-prof. dr Jasna Jevđić, KC Kragujevac), Aktiv za disajni put (predsednik-dr sci. Dušanka Janjević, KCV, Novi Sad) i Aktiv za farmakoterapiju (predsednik-prim. dr Slavče Antanasković, subspecijalista kliničke farmakologije, OB Vranje). Svi Aktivni su veoma aktivni i održavaju najmanje jedan stručni sastanak godišnje, kao što je i predviđeno statutom Aktiva i Sekcije. Ipak, poseban doprinos u protekloj godini, dali su sledeći Aktivni:

Aktiv pedijatrijskih anesteziologa, pored dva velika stručna skupa - letnjeg dvodnevnog internacionalnog (zajedno sa Medicinskim fakultetom

u Beogradu), na UDK, i zimskog simpozijuma, na IMD, prihvatio se organizacije Evropskog kongresa pedijatrijskih anesteziologa (zajedno sa UAIS), koji će se održati 2016. god. u Beogradu. To je, svakako, velika čast za našu Sekciju, naše Udruženje i za našu zemlju. Aktiv za terapiju bola, pored velikog broja domaćih stručnih sastanaka, koji je u prethodnim godinama organizovao, od prošle godine je organizator (zajedno sa UAIS i britansko – srpskim medicinskim udruženjem) dvodnevnog Beogradskog internacionalnog simpozijuma o bolu (BISOP). Prošlogodišnji, osmi BISOP, je bio jedan od najbolje organizovanih i najbolje posećenih do sada. Aktiv za intenzivnu terapiju organizovao je (zajedno sa Medicinskim fakultetom u Nišu i UAIS) i ove godine, trodnevni, jubilarni (peti) internacionalni simpozijum iz anestezije i intenzivne terapije u Nišu. Niški simpozijum, već ovenčan reputacijom vrhunskog stručnog (i društvenog) događaja godine, oborio je sve rekorde, kako po broju učesnika (preko 400), tako i po broju najeminentnijih svetskih predavača (25). Aktiv akušerskih anesteziologa je, osim redovnog održavanja godišnjih stručnih sastanaka, napravio jedan iskorak u stručnim aktivnostima. Naime, napravljen je dogovor na predsedništvu Aktiva da se napiše knjiga “Anestezija u akušerstvu,” koja bi bila veoma korisna specijalizantima i drugim lekarima, jer takve knjige nema na srpskom jeziku. Već se krenulo u realizaciju te ideje, a do kraja ove godine se očekuje završetak rada na rukopisu. Aktiv za disajni put, osim participiranja u 5 domaćih stručnih sastanaka vezanim za disajni put u urgentnim stanjima za lekare i 4 domaća stručna sastanka za stomatologe (sa sličnom tematikom), takođe je participirao u internacionalnim stručnim sastancima na temu problematičnog disajnog puta (Istanbul, Barselona, Niš, Podgorica, Skoplje, Dojran). Osim stručnih sastanaka, predsedništvo Aktiva je angažovano i na izradi nacionalnih algoritama za problematičan disajni put.

Sekcija je, osim održavanja stručnih sastanaka, imala i druge aktivnosti. Sredinom godine smo pokrenuli inicijativu za prevođenje i štampanje Vodiča za perioperativno krvarenje. Krajem 2013. god. smo realizovali ovu ideju. Vodiči će biti podeljeni besplatno svim anesteziolozima u Srbiji, koji su zainteresovani za ovu problematiku. O čemu je ovde reč?

Evropsko udruženje anesteziologa (ESA) je nedavno, na Evropskom kongresu anesteziologa (Barselona, jun 2013.g.), promovisalo Vodiče za perioperativno krvarenje, koji su objavljeni u Evropskom žurnalu anestezije (Europien Journal of Anaesthesia, EJA). Ovi vodiči su deo ESA-inog projekta za povećanje bezbednosti bolesnika, koji je objavljen u sklopu Helsinške deklaracije o bezbednosti bolesnika u anesteziji, i oni su rezultat dvogodišnjeg rada radne grupe. Ekspertski tim je, analizom 1446 studija i drugih literaturnih podataka, ponudio 221 preporuku, vezano za monitoring i kontrolu procesa koagulacije, anemiju, antikoagulacionu i antitrombocitnu terapiju, kontrolu perioperativnog krvarenja u bolesnika sa komorbiditetima koji utiču na hemostazu i niz drugih tema koje su u neposrednoj vezi sa perioperativnim krvarenjem. Kao što i sami uvodničari Vodiča kažu, može se reći da je ovo SVE što smo ikada želeli da znamo o perioperativnom krvarenju! Predsedništvo Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola SLD je sa oduševljenjem prihvatilo i pozdravilo ovaj značajan



stručni poduhvat ESA-e jer je u tome prepoznalo način za poboljšanje bezbednosti i ishoda hirurškog lečenja pacijenata, sa jedne strane, i opciju zaštite anesteziologa od moguće lekarske greške (i zakonske odgovornosti), sa druge strane. Osim toga, ovo je, svakako, najznačajniji evropski dokument na ovu temu, kako sa edukativnog, tako i sa praktičnog stanovišta, jer je tema krvarenja obuhvaćena iz svih uglova.

Beograd, 03.01.2014. godine

*Srdačno Vaša,*

*Prof. dr Nevena Kalezić,  
Predsednik Sekcije za anesteziologiju,  
intenzivno lečenje i terapiju bola  
Srpskog lekarskog društva*

*Kalendar/plan stručnih sastanaka Sekcije za 2014. godinu*

- 1) 07.02.2014. (petak), Beograd, VMA „Osnovi mehaničke ventilacije pluća” (akreditovano, 5+11 bodova)
- 2) 08.02.2014. (subota), Beograd, VMA „Mehanička ventilacija pluća kod posebnih subpopulacija bolesnika” (akreditovano, 5+11 bodova)
- 3) 07-09. 03.2014. (petak-nedelja), Kopaonik, CEEA 5: „Neuromišićna blokada, regionalna anestezija i terapija bola” (su-organizatori sa UAIS, akreditovano 6+12 bodova)
- 4) 14.03. 2014. (petak) – Beograd, KCS (u Narodnoj biblioteci ili u prostorijama SLD) – „Anestezija i intenzivno lečenje u tercijarnoj ustanovi – iskustva Centra za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije” (u toku je akreditacija, očekuje se 6+12 bodova)
- 5) 04.04. 2014. (petak) – Čuprija, „Aktuelne teme iz svakodnevne anesteziološke prakse” (akreditacija u toku, očekuje se 2+3 boda)
- 6) 25-27.04. 2014. (petak-nedelja) – Niš, VI Internacionalni simpozijum iz anestezije i intenzivne terapije (su-organizatori sa UAIS, 9+15 bodova)
- 7) 17.05. 2014 (subota)- Šabac, Podružnica SLD Šabac, „Lazini dani”.: „Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini” (akreditovano 6+12 bodova)
- 8) 16-17.05. 2014 (petak i subota) – Beograd, IX BISOP (Beogradski internacionalni simpozijum o bolu) (su-organizatori sa UAIS, 6+12 bodova)
- 9) 23-24.05. 2014 (petak i subota) – Beograd, UDK, Tiršova, VI ISSPA (Internacionalna letnja škola pedijatrijske anestezije), (su-organizatori sa UAIS, 2X 5+11 bodova)
- 10) 06.06. 2014 (petak) – Kragujevac, „Intenzivno lečenje politraumatizovanih pacijenata- iskustva Centra za anesteziju Kliničkog centra Kragujevac” (akreditacija u toku)
- 11) početak septembra 2014 (petak) – Andrevlje (kraj Novog Sada), Urgentni centar KC Vojvodine „Urgentna stanja u medicini: anesteziološko-reanimatološki aspekti” (biće akreditovano u junu)
- 12) sredina/kraj septembra –Beograd, Klinika za ginekologiju i akušerstvo KCS (Akušerski aktiv) „Odabrane teme iz akušerske anestezije” (biće akreditovano u junu)
- 13) 24.10.2014. (petak) – Beograd, CEEA 6 (kao pretkongresna aktivnost): „Anestezija u zavisnosti od stanja bolesnika i vrste hirurške intervencije” (su-organizatori sa UAIS, 6+12 bodova)
- 14) 25-27.10.2014.(subota-ponedeljak), Beograd (VMA i hotel M) XII Kongres anesteziologa Srbije sa međunarodnim učešćem (su-organizatori sa UAIS, očekuje se 9+15 bodova)
- 15) novembar 2014 (petak)- Beograd, Institut za majku i dete, Aktiv pedijatrijskih anesteziologa „Anestezija i intenzivno lečenje pedijatrijskih bolesnika” (biće akreditovano u junu, očekuje se 5+11 bodova)
- 16) decembar 2014 – Beograd, VMA (biće akreditovano u oktobru, očekuje se 6+12 bodova)

(U zagradama je dat broj bodova za polaznike + broj bodova za predavače.)

---

**Pismo gosta urednika**

---

Poštovane kolegice i kolege,

Pred vama je tematski broj časopisa SJAIT, sa temom "Mehanička ventilacija pluća" koji sadrži sedamnaest članaka na zadatu temu, kojima smo pokušali da predstavimo savremene stavove i koncepte vezane za ovu kompleksnu temu.

Mehanička ventilacija pluća je izuzetno složena oblast koja se značajno razvila u poslednjih dvadesetak godina zahvaljujući, pre svega, razvoju elektronike i ugradnji softvera i sofisticiranih kompjuterskih programa u moderne ventilatore. Pored toga, u mehaničkoj ventilaciji još uvek ne postoji jedinstvena terminologija, već se ona razlikuje kod različitih proizvođača ventilatora, tako da se isti modovi ventilacije različito nazivaju, što može dovesti do konfuzije.

Kako se od anesteziologa u svakodnevnom radu, pored svih drugih teorijskih znanja i praktičnih veština, zahteva i dobro poznavanje osnovnih, ali i najnovijih modova mehaničke ventilacije pluća i njihova adekvatna primena u konkretnim kliničkim situacijama, nastala je potreba za organizovanjem stručnog sastanka posvećenog mehaničkoj ventilaciji pluća. Takav stručni sastanak, u formi dvodnevnog Simpozijuma, održan je u februaru 2014. godine u organizaciji Aktiva za intenzivno lečenje Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva, u Beogradu, na Vojnomedicinskoj akademiji. Predavanja na ovom Simpozijumu su održali naši eminentni predavači iz svih Univerzitetskih centara u Srbiji.

Prvi deo Simpozijuma bio je posvećen bazičnim odrednicama: istorijatu mehaničke ventilacije pluća, fiziologiji respiratornog sistema, indikacijama za započinjanje mehaničke ventilacije, kriterijumima za ekstubaciju, monitoringu bolesnika za vreme mehaničke ventilacije, analgosedaciji bolesnika u toku mehaničke ventilacije, modovima mehaničke ventilacije i osnovnom funkcionisanju ventilatora. Drugi deo Simpozijuma bio je posvećen mehaničkoj ventilaciji pluća kod pojedinih subpopulacija bolesnika: specifičnostima mehaničke ventilacije pluća kod dece, mehaničkoj ventilaciji kod bolesnika sa ARDS-om, neinvazivnoj ventilaciji i visokofrekventnoj džet-ventilaciji, komplikacijama mehaničke ventilacije i najnovijim preporukama o ranoj traheostomiji kod bolesnika na produženoj mehaničkoj ventilaciji.



U cilju edukacije, posebno mlađih kolega, na specijalizaciji iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, a u svetlu činjenice da poslednjih petnaestak godina nije objavljena ni jedna veća publikacija (knjiga) na srpskom jeziku na ovu temu, Uredništvo SJAIT je odlučilo da ovaj broj časopisa bude tematski, posvećen mehaničkoj ventilaciji pluća, i da sva predavanja sa Simpozijuma budu objavljena in extenso. Meni je pripala čast da, kao organizator i rukovodilac ova dva Simpozijuma, ujedno budem i gost urednik ovog tematskog broja. Ja se na tome zahvaljujem Uređivačkom odboru časopisa SJAIT, a posebno glavnom uredniku, prof. dr Neveni Kalezić.

Nadam se da će tekstovi, koji osvetljavaju problem mehaničke ventilacije pluća gotovo iz svih uglova, pomoći ne samo u edukaciji mlađih kolega, već i u rešavanju kliničkih problema u svakodnevnom radu.

Beograd, 14.01.2014. godine

**Ass. dr Dejan Marković, dr sci.**

**Potpredsednik Aktiva za intenzivnu terapiju SLD,  
Sekretar Katedre za specijalističku nastavu  
iz anesteziologije, reanimatologije i  
intenzivne terapije  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu**



## Revijalni članak

ISTORIJAT MEHANIČKE  
VENTILACIJE PLUĆA

Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Marina Stojanović<sup>2</sup>, Ana Mandraš<sup>3</sup>,  
Radmilo Janković<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

<sup>3</sup> Institut za majku i dete „Dr Vukan Čupić“, Beograd

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>5</sup> Centar za anesteziologiju Kliničkog centra Niš

THE HISTORY OF MECHANICAL  
VENTILATION

Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Marina Stojanović<sup>2</sup>, Ana Mandraš<sup>3</sup>,  
Radmilo Janković<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, Univesity of Belgrade

<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup> Institute for mother and child health care “dr Vukan Čupić, Belgrade”

<sup>4</sup> School of Medicine, Univesity of Nis

<sup>5</sup> Center for Anaesthesiology, Clinical Centre Nis, Serbia

**Sažetak.** Prvi podaci koji se mogu povezati sa mehaničkom ventilacijom pluća datiraju od pre više od dva milenijuma i vezani su za insuflaciju ekspiratornog vazduha od strane jedne osobe u disajni put druge osobe, što se pominje u nekim religijskim spisima. Začeci moderne mehaničke ventilacije pluća, pomoću aparata – ventilatora, datiraju od pre, tek nešto više, od jednog veka. Danas, u dvadeset prvom veku, mehanička ventilacija pluća doživljava procvat. Ovaj ubrzani razvoj događa se zahvaljujući novim, savremenim tehnologijama koje omogućavaju nove modove ventilacije koji su sve više prilagođeni potrebama bolesnika.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, ventilatori, istorijat

**Summary.** The first data that may be associated with mechanical ventilation date back for more than two millennia and are related to insufflation of expiratory air by one person to another person's airway, which is mentioned in some religious writings. The origins of modern mechanical ventilation, with machines - ventilators, date back only slightly more than a century. Today, in the twenty-first century, mechanical ventilation flourishes. This rapid development occurs due to the new, modern technologies that enable new modes of ventilation, more adapted to the needs of patients.

**Key words:** mechanical ventilation, ventilators, history

## Uvod

Moderni ventilatori nude sve bolje mogućnosti lečenja različitih poremećaja respiratorne funkcije. Savremeni aparati, ne samo da su u mogućnosti da isporuče suficijentne količine respiratornih gasova za održavanje adekvatne gasne razmene u plućima, već su u mogućnosti da mehaničku ventilaciju pluća adaptiraju prema potrebama konkretnog bolesnika, odnosno u zavisnosti od specifičnog poremećaja gasne razmene.<sup>1</sup> Ovo je omogućeno zahvaljujući munjevitom napretku tehnologije u 21. veku, implementaciji kompjuterske tehnologije u ventilatore, tj. savremenih softvera

i mikroprocesora, koji omogućuju prilagođavanje potrebama bolesnika sa jedne strane i istovremeno, olakšavaju rad lekara, sa druge strane.

A kako je to izgledalo na početku, kako je danas i koje su perspektive daljeg razvoja mehaničke ventilacije pluća?

**Pra-počeci mehaničke ventilacije pluća**

Prvi podaci o mogućnosti veštačke ventilacije pluća datiraju iz Biblije, iz starog zaveta, gde je u Knjizi kraljeva (Kings 4:34-35) predstavljena ventilacija pozitivnim pritiskom u toku reanimacije, tehnikom usta na usta.<sup>2</sup> Opisano je kako prorok

Jelisiye oživljava dečaka koji je umro, na sledeći način: stavio je svoja usta na usta njegova i ruke svoje na ruke njegove i legao preko njega: to je ponovio sedam puta i dečak je otvorio oči. Opisani događaj datira iz 800 god. pre nove ere, tj. pre više od 2800 godina.

U Srbiji, nešto slično ovome, nalazi se u spisu o žitiju Svetog Save u kome se opisuje jedno od čuda svetitelja. Za vreme izgradnje manastira Žiče jedan radnik je pao sa skele i nije pokazivao znake života. Sveti Sava je odneo mladića u oltarski deo manastira i masirao ga po grudima i ljubio u usta. Pri tom se i Bogu obraćao i molio ga za spas neđužnog radnika. Mladić je oživeo i opis tog događaja može da asociira na mere oživljavanja.<sup>3</sup>

U staroj Grčkoj, Hipokrat (460-375 pre nove ere) je u svom delu opisao endotrahealnu intubaciju što će biti sastavni deo mehaničke ventilacije. To je bilo negde oko 400 godina pre Hrista. Gotovo pet vekova kasnije, Klaudijus Galen je (oko 160. godine posle Hrista) prvi vršio insuflaciju pluća vazduhom kod uginulih životinja.<sup>4</sup>

### ***Ventilacija pluća pozitivnim pritiskom***

Mnogo godina kasnije, u šesnaestom veku, Paracelsus (1493-1541) je prvi izvršio asistiranu ventilaciju pozitivnim pritiskom kod ljudi. Paracelsus se smatra ocem mehaničke ventilacije pluća.<sup>2</sup> On je koristio meh koji je služio za održavanje vatre u kovačnicama (fire bellows) koji je bio povezan sa jednom cevi (tubusom) u pacijentovim ustima. Modifikacija ovog meha se koristila veoma dugo (skoro 300 godina) kao sastavni deo seta za reanimaciju širom Evrope.

Ti prvi pokušaji mehaničke ventilacije pluća pomoću meha, pozitivnim pritiskom, okončani su 1829. godine, kada je Leroy d Etual (Leroy d Etoile), objavio rezultate svog istraživanja. On je, u eksperimentu sa životinjama, pokazao da ventilacija pozitivnim pritiskom može dovesti do oštećenja pluća (barotrauma) i smrtnog ishoda.<sup>5</sup> Na bazi tih rezultata, prezentovanih u Francuskoj Akademiji Nauka, francuski naučnici su zauzeli stav protiv ventilacije pozitivnim pritiskom. Ovaj stav je ubrzo prihvaćen širom Evrope, pa u to vreme počinje razvoj mehanicke ventilacije negativnim pritiskom.

### ***Ventilacija pluća negativnim pritiskom***

Svega nekoliko godina posle dEtualovog otkrića negativnih efekata ventilacije pluća pozitivnim pritiskom, Dalziel konstruiše prototip uređaja za mehaničku ventilaciju negativnim pritiskom, koji je registrovan u Evropi 1832. godine. Tridesetak godina kasnije, i u Americi je registrovan prvi uređaj za mehaničku ventilaciju pluća negativnim pritiskom (Džons, 1864.g.)<sup>2</sup>

Početak dvadesetog veka (1904. g.), Ajsenmenger (Eisenmenger) je konstruisao oklop za grudni koš i stomak za mehaničku ventilaciju pluća negativnim pritiskom. Modifikacija ovog aparata se i danas koristi za ventilaciju pluća u kućnim uslovima, kod bolesnika sa hroničnim paralitičkim poremećajima, uprkos neželjenim efektima zbog izlaganja abdomena negativnom pritisku.<sup>6</sup>

Međutim, prvi uređaj za mehaničku ventilaciju pluća na bazi negativnog pritiska, koji je našao široku primenu i koristio se širom sveta bila su tzv. "čelična pluća". Konstruktori su bili Filip Drinker i Luis Šou (Philip Drinker and Luis Shaw, 1928).<sup>6</sup> To je bio veliki, metalni cilindar koji je obuhvatao celog pacijenta, izuzev glave i vrata. Prvi prototip ovog glomaznog aparata je bio napravljen od tela torpeda, a pokretao ga je motor ribarskog čamca. Negativan pritisak se generisao unutar cilindra pomoću električne pumpe, što je dovodilo do širenja grudnog koša bolesnika. Inspirijum je bio aktivan proces, dok je ekspirijum bio pasivan. Ovaj uređaj je bio naročito efektivan kao neinvazivna forma mehaničke ventilacije pluća, pogodna za bolesnike sa normalnim disajnim putevima, kao što je to slučaj kod obolelih od poliomijelitisa. Međutim, nije bio pogodan za bolesnike sa značajnijim respiratornim poremećajima. Čelična pluća su čak i danas u upotrebi, uprkos mnogim nedostacima koje ovaj uređaj ima, kao što su problem sa čišćenjem i sterilizacijom i sa pristupom medicinskih sestara bolesniku.

Kako je cena „čeličnih pluća“ bila veoma visoka (jedan uređaj je tada koštao oko 1500 dolara, kao i kuća prosečne veličine u Americi), ukazala se potreba za konstrukcijom novog, ekonomičnijeg aparata. Zbog toga je Emerson, 1931 godine, uveo neka tehnička poboljšanja, što je dovelo do smanjenja cene za polovinu, stvarajući svoj tzv. „tank ventilator“. Emersonov



tank ventilator (verzija čeličnih pluća) se koristio u toku epidemije poliomijelitisa u Americi pedesetih godina dvadesetog veka. Postoje podaci o upotrebi pojedinih Emersonovih čeličnih pluća u trajanju preko 50 godina, a neki se i danas koriste.<sup>2,6</sup>

### ***Prekretnica u razvoju mehaničke ventilacije pluća-epidemija poliomijelitisa***

Prekretnicu u razvoju MV ipak predstavlja epidemija poliomijelitisa, koja se dogodila između jula i decembra 1952. godine u Danskoj. To je, između ostalog, dovelo do konstrukcije i početka upotrebe samoširećeg balona za reanimaciju. Zasluge za ovaj izum, bez koga se i dan-danas ne može zamisliti anestezija, reanimacija i intenzivna terapija, pripadaju nemačkom inženjeru Holgeru Heseu (Holger Hesse) i danskom anesteziologu Henningu Rubenu (Henning Ruben), koji su zajedničkim snagama patentirali uređaj. Proizvod je registrovan 1953 godine pod zaštićenim imenom AMBU, a pod tim imenom se proizvodi i koristi i danas.<sup>2</sup>

Samo u Kopenhagenu bilo je 2722 obolelih od poliomijelitisa, a 315 bolesnika je zahtevalo veštačku ventilaciju. U tom trenutku cela Danska je imala samo jedna čelična pluća, pa su angažovani studenti Univerziteta u Kopenhagenu (njih 1400) koji su ručno ventilirali bolesnike sa 50% kiseonikom, pod pozitivnim pritiskom, preko traheostomnih kanila. Radili su neprekidno, u tri smene, i smanjili smrtnost sa početnih 80% na 23%.<sup>6</sup>

Strah od nove epidemije poliomijelitisa doveo je do intenzivnog rada na konstrukciji ventilatora sa boljim karakteristikama po pitanju isporuke gasova, kao i po pitanju rukovanja uređajima i njihove ekonomičnosti.

### ***Ventilatori koji su obeležili dvadeseti vek***

Hajnrih Dreger je, 1907. godine, konstruisao prvi portabilni ventilator, koji je nazvan pulmotor.<sup>7</sup> To je bio prvi uređaj za ventilaciju pluća pod pozitivnim pritiskom, ali je imao i alternativnu mogućnost ventilacije i pozitivnim i negativnim pritiskom. Uređaj je pokretao kiseonik pod pritiskom iz cilindra. I udisaj i izdisaj su bili aktivni, generisani od aparata. Pulmotor je prevashodno bio namenjen za reanimaciju, bio je lako prenosiv (u drvenoj kutiji) i postao je sastavni deo opreme

za reanimaciju. Kako je rad aparata pokretao pritisak kiseonika iz boce, aparat nije bio pogodan za dugotrajnu ventilaciju, već samo za prvu pomoć i reanimaciju.

Pored pomenutih čeličnih pluća, konstruisanih 1928.g. i njihove modifikacije (1931.g.), epidemija poliomijelitisa je nametnula ubrzan rad na razvoju novih modela ventilatora, najpre u Evropi, a odmah zatim i u Americi. Jedan od prvih, bio je Engštromov tzv. „Univerzalni respirator“, konstruisan je u Švedskoj 1953. godine, koji je funkcionisao na bazi pozitivnog pritiska. Engštrom je, inače bio švedski inženjer koji je bio pozvan u Dansku da pomogne kada je bila polio-epidemija. U Velikoj Britaniji, gotovo u isto vreme i sa sličnim karakteristikama (pozitivan pritisak), promovisan je ventilator nazvan Retklifova respiratorna pumpa, po konstruktoru (Radcliffe). U Nemačkoj, Dreger je konstruisao model „Spiromat 661“, 1955 godine. Ti prvi modeli su, u šali, nazivani „mehanički studenti“ jer je još bila sveža uspomena na Dansku epidemiju poliomijelitisa i doprinos studenata u lečenju. U Americi, prvi ventilatori su takođe konstruisani pedesetih godina (1955). Prvi američki modeli (Bird mark 7, skraćeno BIRD, i Bennett PR 2) su bili pritiskom ciklovani, tj. imali su siguran (zadati) pritisak, a varijabilni volumen. Svi ovi prvi modeli, i evropski i američki, su imali skromne mogućnosti, samo kontrolisanu ventilaciju bez mogućnosti sinhronizacije sa bolesnikom.<sup>2,6,7</sup>

Značajan napredak u mehaničkoj ventilaciji pluća nastao je 1967 godine, konstruisanjem modela Bennett MA1, koji je doneo neke nove mogućnosti, kao što su: regulisanje inspiratorne frakcije kiseonika ( $\text{FiO}_2$ ), povremeni duboki udah (Sigh) radi sprečavanja nastanka atelektaza, mogućnost humidifikacije udahnutog vazduha, mogućnost dodavanja pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (PEEP-a), a lekarima je i olakšan rad postavljanjem brojnih alarma koji signaliziraju kada nešto nije u redu.<sup>2,6,7</sup>

Ventilatori slični današnjim, nastali su 1971. godine, konstruisanjem modela Simens Servo 900 i 900 B. U ovim malim, tihim modelima elektronika je zauzela centralno mesto, omogućena je sinhronizacija bolesnika i aparata i to je jedan od modela u kome se prvi put pojavljuje mod sinhrono intermitentne mandatorne ventilacije (SIMV).<sup>8</sup>

Period posle 1980. g. karakteriše razvoj elektronike i ugradnja mikroprocesora u ventilatore.

Time je omogućena konstrukcija najmodernijih ventilatora - onakvih sa kakvim danas radimo. Sve su to novi modeli starih proizvođača (Dreger, Engstrom, Benet, Hamilton...) sa svim danas dostupnim modovima ventilacije, alarmima, i sofisticiranim kompjuterskim programima, koji, između ostalog, omogućuju i monitoring gotovo svih respiratornih i drugih funkcija.<sup>2,6,7</sup>

### **Razvoj novih modova mehaničke ventilacije pluća**

Razvoj ventilatora praćen je i razvojem novih modova ventilacije. Od prvih modela ventilatora, gde nije bilo nikakve sinhronizacije sa disajnim radom bolesnika, došlo je do razvoja novijih modova koji su sve više i bolje sinhronizovani sa pacijentom, kao što su: BIPAP (bilevel positive airway pressure), APRV (airway pressure release ventilation), ATC (automatic tube compensation), VS+ (volume support plus) itd. Posebno se izdvaja ASV, tzv. „inteligentna ventilacija“, gde na osnovu tri uneta parametra, ventilator sam zadaje optimalni mod mehaničke ventilacije za tog bolesnika.<sup>9,10</sup>

Od značaja je i razvoj modova spontane ventilacije sa pozitivnim pritiskom, kao što su: CPAP (continual positive airway pressure), PSV (pressure support ventilation), PAV (proportional assisted ventilation). U fokusu budućeg razvoja mehaničke ventilacije pluća je neinvazivna ventilacija, bez upotrebe tubusa. Za ovu metodu su potrebne specijalne maske ili kacige. Neinvazivna ventilacija se primenjuje i u bolnicama i u kućnim uslovima, uz pomoć specijalnih aparata ili modernih ventilatora koji imaju mogućnost i invazivne i neinvazivne ventilacije.<sup>10,11</sup>

Takođe se razvijaju se i nekonvencionalni modovi ventilacije, kao što je visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV). Pre nepunih deset godina promovisana je NAVA (neurally adjusted ventilatory assist), kao jedan od najnovijih modova ventilacije pluća. NAVA, za sada, daje najbolju sinhronizaciju između bolesnika i ventilatora, jer se preko specijalne sonde, plasirane u jednjak, prati aktivnost dijafragme. Kad dijafragma počne da se kontrahuje, šalje signal ventilatoru za započinjanje inspirijuma.<sup>10,12,13</sup>

Čitav razvoj i unapređenje mehaničke ventilacije pluća ima za cilj da se postigne bolja sinhronizacija bolesnika sa ventilatorom, da se smanji disajni

napor bolesnika, izbegnu oštećenja uzrokovana mehanickom ventilacijom, da se omogući brže odvikavanje od ventilatora (da bi se izbegao nastanak atrofije respiratorne muskulature) i, u krajnjoj liniji, da se zaštite pluća.<sup>10,12,13</sup>

### **Zaključak**

Ideja o mogućnosti veštačke ventilacije pluća verovatno je stara koliko i čovečanstvo, ali posebno mesto u istorijatu mehaničke ventilacije pluća zauzimaju Hipokrat, Galen i Paracelsus. Razvoj tehnologije i elektronike u poslednjih dvadesetak godina, omogućio konstrukciju sofisticiranih, modernih ventilatora, značajno različitih od prvih generacija.

Razvoj ventilatora započeo je uređajima na bazi “gasnih pumpi” čiji je jedini zadatak bio snabdevanje pluća bolesnika inspiratornim gasovima. Sledeća etapa u razvoju ventilatora bila je adaptiranje uređaja specifičnim potrebama (poremećajima gasne razmene) bolesnika. Savremeni ventilatori sve više teže “inteligentnim” funkcijama, tj. mogućnostima maksimalne sinhronizacije sa pacijentovim potrebama i automatskim adaptiranjem na promene uslova u plućima bolesnika i fiziološko disanje.

Uprkos bojazni starije generacije anesteziologa da će rukovanje sve savremenijim aparatima biti sve teže, u praksi je situacija zapravo suprotna – što je ventilator moderniji, to je rukovanje njime lakše. Upravo je jedan od dva glavna trenda u razvoju novih ventilatora i modova ventilacije: jednostavno rukovanje uređajem od strane lekara i sestara. Drugi trend i ujedno glavni cilj i ideja vodilja je, naravno, maksimalna orijentisanost na potrebe bolesnika.

### **Literatura**

1. American Association for Respiratory Care. Consensus statement on the essentials of mechanical ventilators. *Respir Care*, 1992; 37: 1000-8
2. MacKenzie I. The history of mechanical ventilation. In: *Core Topics in Mechanical Ventilation*, ed. Iain Mackenzie. Cambridge University Press; 2008: 388-401.
3. Vučović D. Istorija anesteziologije, SJAIT, 2012; 34(1-2):147-50
4. Galen on Anatomical Procedures A.D. 177, trans. by Charles Singer, London, Wellcome Historical Museum, 1956:206-7.
5. Leroy J. ‘Second memoire sur l’asphyxie.’ *J. Physiol. exp. path. (Magendie)*, 1828; 8:97.
6. Young J D, Sykes K. Artificial ventilation: history,

equipment and techniques. *Thorax* 1990;45:753-8.

7. Bahns E. It began with the Pulmotor- One hundred years of artificial ventilation. *Draeger Medical*; 2007: 12-25.

8. Downs JB, Klein EF, Desautels D, Modell JH, Kirby RR. Intermittent mandatory ventilation: a new approach to weaning patients from mechanical ventilators. *Chest*. 1973; 64: 331-5

9. Baum M, Benzer H, Putensen C, Koller W. Biphasic positive airway pressure (BIPAP): a new form of augmented ventilation. *Anaesthesist* 1989; 38:452-8.

10. Marković D, Mandraš A, Sabljak V, Antonijević V, Antanasković S, Kalezić N. Modeli ventilacije u JIL i sinhronizacija pacijent – ventilator, *SJAIT*, 2012; 34(1-2): 75-9

11. Boles JM, Bion J, Connors A et al. Weaning XE „Weaning“ from mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 2007; 29: 1033-56

12. Downs JB, Stock MC. Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. *Crit Care Med*, 1987; 15: 459-61

13. Kotur PF. Mechanical ventilation – past, present and future. *Indian J. Anaesth.* 2004; 48(6):430-2



## Revijalni članak

FIZIOLOGIJA RESPIRATORNOG  
SISTEMA

Dragan Vučović

Profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,  
u penzijiPHYSIOLOGY OF THE RESPIRATORY  
SYSTEM

Dragan Vučović

Professor of School of Medicine, University of Belgrade,  
in retirement

**Sažetak.** U radu je prikazana respiratorna fiziologija od značaja za anesteziologe. Pluća su jedini organ na koji anesteziolog direktno deluje i to kako farmakološki tako i mehanički. Na rad pluća, odnosno njegovu ventilatornu funkciju anesteziolog direktno deluje intubacijom, artefijelnom ventilacijom, pozicioniranjem pacijenta. Da bi se dirigovalo radom pluća potrebno je izvanredno poznavanje plućne fiziologije i to u svim njenim segmentima, jer se rad plućne pumpe značajno razlikuje u anesteziji i JIL od fiziološkog a respiracija i ono što se pod njom podrazumeva bi morala da bude ista ili približno ista. Zbog toga je u radu obrađena plućna fiziologija u normalnim uslovima, promena fizioloških parametara u anesteziji, pri normalnom disanju, zatim pri artefijelnoj ventilaciji, delovanje položaja bolesnika na operacionom stolu na ventilaciono respiratornu funkciju i konačno osnovne komplikacije artefijelne ventilacije.

**Ključne reči:** fiziologija respiratornog sistema, ventilacija pluća, respiracija, endotrahealna intubacija

**Summary.** The paper presents a respiratory physiology relevant to the anaesthetist. The lungs are the only organ that acts directly by anaesthetist, both pharmacological and mechanical. On lung function, or a ventilating function anaesthesiologist acts directly by intubation, artificial ventilation, patient positioning. To work conducted lungs need excellent knowledge of pulmonary physiology in all its segments, because the pulmonary pump differs in anaesthesia and ICU of a physiological respiration and what is under it means would have to be the same or nearly the same. Therefore, the paper examines the pulmonary physiology in normal conditions, changes in physiological variables in anaesthesia, during normal breathing, then the arteficial ventilation, acting very position patients on the operating table on ventilatory function and finally respiratory complications based on artificial ventilation.

**Key words:** physiology of the respiratory system, ventilation, respiration, endotracheal intubation

## Uvod

Po definiciji respiracija je razmena gasova između živog organizma i okoline. Fiziološki to je kompleksan proces, jer podrazmeva uzimanje kiseonika iz vazduha i njegov prelazak u tečnu sredinu, kao i prenos ugljendioksida iz tečne sredine u gasovitu sredinu, odnosno u atmosferu.

Razmena gasova između unutrašnje i spoljne sredine dešava se zahvaljujući mehaničkom radu pluća, odnosno torakalnog zida i fizičko-hemijskih procesa pri prelasku gasova iz jedne sredine u drugu. Mehanički rad pluća i torakalnog zida naziva

se disajna pumpa, ili ventilacija, a prelaz molekula gasa iz gasovite u tečnu sredinu i vice versa spoljnom respiracijom.

Unutrašnja respiracija bila bi prelaz gasova iz krvi u ćelije i obrnuto.

**Funkcionalna anatomija**

Respiratorni sistem se sastoji iz tri odvojena anatomska i funkcionalna dela. Prvi je sprovodni i zadužen je za prenos gasova u pluća i iz pluća. U te delove spadaju, nazalna i oralna šupljina, farinx, larinx, traheja, bronhii i bronhiole. Drugi deo se

naziva prelazna zona, dok se treći deo naziva respiratorni i sastoji se od bronhiola, alveolarnih duktusa, alveolarnih kesica i alveola.

### *Plućna cirkulacija*

Pluća sadrže funkcionalne i nutritivne krvne sudove. Funkcionalni krvni sudovi za svako plućno krilo su jedna arterija (a.pulmonalis) i dve vene (vv. pulmonales) a nutritivni krvni sudovi su dve arterije (aa. bronhiales) i dve vene (vv. broniales). Plućne arterije su znatno tanjih zidova i mišićnog sloja u odnosu na sistemske. Stoga, plućno vaskularno korito može više da se širi nego sistemsko, naime ono može da primi veću količinu krvi, a da se pritisak vrlo malo povisi. Prečnik plućnih kapilara je oko 6-15 mm. dužina je oko 2400 kilometara. Plućni krvotok može da primi 215 ml krvi.

Hidrostatski pritisak plućnih kapilara je relativno nizak (6-19 mmHg) i pošto je niži od koloidno osmotskog pritiska plazme (25 do 30 mmHg) pojavljuje se tečnost u alveolama ili intersticijumu (između dve bazalne membrane) nije moguća, jer se odmah apsorbira u krv. Zahvaljujući ovom veoma efikasnom mehanizmu vazdušni prostori u plućima su suvi, a time se sprečava i pojava intersticijalnog edema. Taj mehanizam sprečava da se i nakupljaju patološke kolekcije u intrapleuralnom prostoru. Ukoliko, pak, hidrostatski pritisak u kapilarima poraste i bude iznad koloidno osmotskog pritiska plazme, tada se tečnost kreće u pravcu intersticijuma i alveola. To se dešava kod plućne hipertenzije. Drugi razlog za kretanje tečnosti i belančevina iz kapilara u alveole je oštećenje alveolokapilarne membrane i tada tečnost slobodno odlazi u alveole. To se dešava kod ARDS-a.<sup>1</sup>

### *Plućna inervacija*

Pluća su inervisana kako preko parasimpatičkog tako i preko simpatičkog dela autonomnog sistema. Glatke mišićne i žlezde disajnih puteva inervirane parasimpatički nervni sistem, odnosno nervus vagus. Parasimpatikusom se održava normalni tonus glatke muskulature pluća. Kroz hilus pluća ulaze grane nervusa vagusa, koje sadrže motorna i senzitivna parasimpatička vlakna. Neposredna stimulacija parasimpatičkih vlakna uzrokuje difuznu konstrikciju glatke muskulature i spazam disajnih puteva, kao i pojačanu sekreciju žlezda. Ova vlakna najviše utiču na glatke mišićne traheje i bronha, dok na alveolarne puteve i terminalne bronhiole

nemaju uticaja.

Simpatička inervacija je od manje važnosti. Poznato je da se postganglijska vlakna, koja izlaze iz ganglion stelatuma prodiru u pluća preko hilusa zajedno sa parasimpatičkim vlaknima. Simpatička stimulacija uzrokuje dilataciju disajnih puteva (zahvaljujući oslobađanju noradrenalina).

### *Alveolokapilarna membrana*

Kroz zidove plućnih kapilara odvija se dvosmerni transfer gasova, toksina, medijatora, lekova i isparljivih anestetika i gasova. To se vrši preko dvosturke membrane, od kojih jedan sloj pripada plućnom epitelu, a drugi vaskularnom endotelu. Ta dva sloja su spletna jedan za drugi i nazivaju se alveolokapilarna membrana. Ta membrana je veoma tanka (0,1 do 0,2 mm) i njena ukupna površina je 50 do 100 m<sup>2</sup>. I ćelije endotela i ćelije epitela imaju svoju bazalnu membranu, pa bi se histološki alveolokapilarna membrana sastojala od četiri sloja.

1. endotelne ćelije krvnih sudova
2. bazalne membrane endotela
3. bazalne membrane epitela krvnih sudova
4. epitelnih ćelija alveola

Razmena gasova vrši se preko ćelija endotela i epitela a razmena tečnosti, lekova, medijatora i anestetičkih para i gasova vrši se preko pora. Pore endotela su 6,7 do 7,5 nm, a pore epitela su deset puta manje i iznose 0,5 do 09 nm. Prema tome, ćelije epitela su glavna barijera za prelazak tečnosti iz krvi u alveole. Epitel se sastoji od alveolocita tipa 1, alveolocita tipa 2 i alveolocita tipa 3. Alveolocita tipa 1 ima oko 90% i preko njih se vrši gasna razmena. Alveolociti tipa 2, ili pneumociti su veće, voluminoznije ćelije koje su metabolički aktivne i koje proizvode surfaktant i tzv. alveolnu tečnost. U normalnim plućima se, naime nalazi oko 20 ml vode koja oblaže epitel alveola. Alveolociti tipa tri imaju treplje koje sakupljaju sitnu prašinu i na taj način čiste disajne puteve.

### *Alveole*

Alveole se po veličini razlikuju u raznim delovima pluća, u gornjoj su veće nego u donjoj. Međutim veličina i oblik zavise od faze respiratornog ciklusa i od položaja tela. U uspravnom položaju alveole pri vrhu pluća su značajno veće nego u donjem delu. U ležećem položaju na leđa, alveole sa prednje strane tela su značajno veće u promeru nego alveole koje se nalaze sa zadnje strane tela.<sup>1</sup>

U alveolama se nalaze i alveolne makrofage. Alveolne makrofage su od velikog značaja. Ove ćelije fagocituju razne čestice, bakterije itd., a potom se eliminišu bronhijalnom sekrecijom ili migriraju prema limfnim ganglionima.

### *Surfaktant*

Plućni surfaktant je materija kompleksne strukture. Sastoji se od fosfolipida, neutralnih lipida i proteina. Za njegovo stvaranje i obnavljanje neophodno da plućni krvotok bude potpuno očuvan. Poluživot mu je 12 do 24 sata i ima odlučujuću ulogu u srpečavanju kolapsa alveola, kao i u sprečavanju trasudacije tkivne tečnosti iz plazme u alveolne prostore.

### *Pleura*

Plaura je serozna ovojnica oblika zatvorene invaginirane vreće koja pokriva svako plućno krilo. Visceralna pleura oblaže površinu pluća i interlobusne fisure, a drugi deo ove membrane, parijetalna pleura, predstavlja najdublji sloj zida grudnog koša. Ukupna površina visceralne i parijetalne pleure jednog plućnog krila iznosi oko 1 m<sup>2</sup>. Parijetalna pleura prima arterijsku krv iz arterija zida grudnog koša, a vene se dreniraju u vene grudnog koša. Limfni sudovi su povezani sa limfnim sudovima grudnog koša. Pleura je bogato inervisana spinalnim nervima, koji imaju senzitivna i motorna vlakna i koji prodiru u mišiće i kožu grudnog koša. To su interkostalni nervi. Visceralna pleura je vaskularizovana na isti način kao parijetalna ali je slabo inervisana. Zbog bogate inervacije parijetalne pleure svi patološki procesi koji dopru do nje izazivaju jak bol.

Između visceralne i parijetalne pleure nalazi se pukotina, u kojoj je veoma mala količina serozne tečnosti, što omogućuje nesmetano kretanje pluća pri inspirijumu i ekspirijumu. U prostoru između listova pleure je negativan pritisak, čija visina zavisi od toga da li se pluća nalazi u ekspirijumu ili inspirijumu, ali je kod zdravih osoba taj pritisak uvek negativan.<sup>1</sup>

### ***Osnovni fiziološki principi ventilacije pluća***

U toku mirnog disanja pluća se naizmenično šire i skupljaju usled spuštanja i podizanja dijafragme, što uvećava i smanjuje grudnu šupljinu, kao i usled podizanja i spuštanja rebra, što povećava ili smanjuje anterioposteriorni prečnik grudne

šupljine. Pokreti pluća i grudnog koša ostvaruju se zahvaljujući dejstvu sila nastalih kontrakcijom disajnih mišića (inspirijum) i elastičnim skupljanjem plućnog tkiva i zida grudnog koša (ekspirijum).

Usled različitog sastava i uloge, pojedini delovi zida se pomeraju u različitoj meri pri disanju. Diјаfragma se pomera znatno više nego bilo koji deo zida. Pluća prate pokrete zida grudnog koša, te se i ona šire i skupljaju različito u pojedinim delovima. Plućno tkivo je odvojeno od zida grudnog koša pleuralnim prostorom, pa se pokreti zida ne prenose neposredno i potpuno na pluća. Visceralna pleura, osim opisane uloge, stalno "upija" tečnost iz pleuralnog prostora dejstvom apsorpcijske sile, koja nastaje zbog niskog pritiska u kapilarima plućnog sistema. Zbog toga je pritisak tečnosti u intrapleuralnom prostoru uvek negativan i iznosi oko minus 10 mm Hg. Taj negativan pritisak je mnogo veći od retraktilne sile pluća, koja teži da kolabira pluća, pa su pluća neprekidno u rastegnutom stanju. Ovaj negativan pritisak deluje kao sila koja priljubljuje visceralnu pleuru uz parijetalnu. Kada se grudna šupljina proširi, pluća se zbog ovog negativnog pritiska ne odvajaju od zidova grudnog koša, te se i ona šire, a kada se grudna šupljina smanji, pluća se skupljaju. U toku disanja (inspirijum i ekspirijum) pluća klize gore dole u grudnoj šupljini, a visceralna pleura klizi po parijetalnoj.

Na plućno tkivo u grudnom košu neprekidno deluju sile, pa se stoga može govoriti o ponašanju plućnih struktura pod dejstvom unutrašnjih i spoljašnjih sila. Plućno tkivo je stalno rastegnuto, rašireno i zato postoji stalna težnja da pluća zauzmu onu zapreminu koju imaju kada su i izvan grudnog koša.<sup>1</sup> Ovu tendenciju uzrokuju dva različita faktora:

1. u plućima je mnogo elastičnih vlakana koja su, zbog rastegnutosti (naduvenosti pluća) stalno rastegnuta i teže da se skrate

2. mnogo važniji razlog je što na alveole deluju sile koje teže da ih kolabiraju (to su sile površinskog napona tečnosti, koja ih oblaže).

To znači da neprekidno deluje retraktilna sila, koja nastoji da skupi rašireno plućno tkivo do najmanje zapremine. Ovu silu retraktilnosti rastegnutog plućnog tkiva jednim (manjim) delom čini mreža čvrstih kolagenih i elastičnih vlakana vezivnog tkiva. U stvari, sposobnost plućnog tkiva da se vrati u prvobitni položaj više je vezana za raspored i organizovanost kolagenih i elastičnih vlakana u mreži, nego za elastičnost samih vlakana. Ova vlakna spiralno omotavaju alveole, bronhiole i krvne

sudove.

Retraktilna sila drugim (najvećim) delom potiče od površinskog napona koji deluje na dodirnom sloju vazduha i tkivne tečnosti u alveolama i manjim disajnim putevima. Površinski napon uvek postoji na površini bilo koje tečnosti u kontaktu sa vazduhom. Površinski napon se fizički manifestuje zgušnjavanjem molekula vode i na taj način stvara se barijera da se tečnost ne pomeša sa vazduhom. Ova sila bi u alveolama bila mnogo viša da na unutrašnjoj površini alveola ne postoji plućni surfaktant, koji značajno smanjuje (za više od 1000 puta) površinski napon. Bez surfaktanta, sve alveole bi kolabirale i život ne bi bio moguć. Plućni surfaktant je dobio naziv zbog takve svoje aktivnosti prema površinskim silama (surface active).

Molekulski sloj plućnog surfaktanta menja svoju gustinu, zavisno od promena prečnika alveole u toku disjanog ciklusa. Tako, u toku inspirijuma, kada se površina alveole uvećava, molekuli surfaktanta se na površini sve više razmiču i na taj način se njegovo dejstvo smanjuje. To istovremeno znači da se dejstvo površinskog napona povećava, odnosno sve više se sila površinskog napona suprotstavlja daljem širenju. U normalnim plućima se, naime nalazi oko 20 ml vode koja oblaže epitel alveola. Pri ekspirijumu se događa suprotno - alveole se smanjuju i, zbog toga, molekuli plućnog surfaktanta se zbijaju sve više, smanjujući dejstvo površinskog napona gotovo potpuno pri kraju ekspirijuma. Sve to zajedno znači da se sila površinskog napona menja (u toku disjanog ciklusa) usled dejstva surfaktanta, tako da se suprotstavljaju prekomernom širenju alveola na kraju inspirijuma, ali ne potpomažu smanjivanje alveola ispod određene granice na kraju ekspirijuma. Prema tome, elastičnost pluća je najvećim delom posledica posebnog načina delovanja sila površinskog napona pod uticajem surfaktanta u alveolama.

Postoji i određeni stepen viskoznosti plućnog tkiva, što se savladava kao otpor širenju i skupljanju pluća. Takođe, zid grudnog koša se svojom čvrstinom suprotstavlja promenama zapremine pluća na svoj način, što se isto tako može izraziti rastegljivošću ili komplijansom zida grudnog koša. Na plućno tkivo u grudnom košu deluje i sila zemljine težine. Nežna gradnja plućnog tkiva (plućno tkivo ima gustinu 1/5 gustine vode), kao i tkivna tečnost, krv i limfa u njemu, čine da raspodela ukupne plućne mase nije homogena. Naime, pluća u grudnoj šupljini "više". Najniži delovi pluća sadrže veću količinu tečnosti i "vuku" pluća na dole.

Pleuralni pritisak je najnegativniji u najvišim delovima plućnog prostora, tj. u predelu kupola, a najmanje je negativan u predelu baza. Zbog toga postoji bitna razlika negativnih pritisaka između najviših i najnižih delova pluća, odnosno postoji vertikalni gradijent pleuralnih pritisaka.

Stoga je transpulmonalni pritisak (razlika između pritisaka u pleuralnom prostoru i pritisaka u alveolama) najveći u predelu kupola pluća i sve manji ka plućnim bazama (kada je čovek u uspravnom položaju).

Za vreme normalnog disanja, pri inspirijumu počinju da se šire najpre gornji delovi pluća, jer su rastegljiviji od donjih (pošto sadrže manju količinu krvi), a zatim se šire donji delovi pluća. Međutim, alveole u najvišim delovima pluća menjaju svoj promer manje (jer su stalno rastegnute, raširenije od alveola u donjim delovima pluća). To znači da je ventilacija gornjih delova pluća manjeg obima od ventilacije donjih partija pluća, uz istovremeno manji protok krvi kroz alveolarne kapilarne sudove gornjih partija pluća u odnosu na donje. Neravnomernost krvotoka i ventilacije pluća u pojedinim delovima pluća usled dejstva sile zemljine težine, kod zdravih ljudi pokazuje određen odnos.

Da bi se ostvario inspirijum ili ekspirijum, neophodno je da pritisak vazduha u alveolama bude niži (inspirijum), odnosno viši (ekspirijum) od pritiska u ustima. Tako nastala razlika u pristiscima deluje kao potisna sila i vazduh se utiskuje u pluća ili istiskuje iz njih. Niži pritisak u alveolama pre početka inspirijuma ostvaruje se uvećanjem zapremine grudnog koša, pre svega kontakcijom dijafragme. Širenjem plućnog tkiva šire se i disajni putevi, pa vazduh prodire u pluća kroz disajne puteve sa relativno malim otporom strujanju vazduha.

#### *Sile otpora pri disanju*

Pri rastezanju pluća u inspirijumu savladavaju se sile otpora koje se tom rastezanju suprotstavljaju. Otpor je složen i sastoji se od otpora torakalnog zida, otpora plućnog parenhima i otpora u disajnim putevima. Otpori torakalnog zida i plućnog parenhima pri rastezanju pluća u inspirijumu predstavljaju proste fizičke otpore. Međutim, otpor u disajnim putevima je složen otpor.

U fizičkom smislu, sila koja je potrebna da bi se savladao otpor strujanju vazduha u disajnim putevima zavisi od oblika strujanja vazduha i od promena na bronhijalnim zidovima.<sup>1</sup>

U jednostavnim cevima glatkih zidova vazduh



pri malim brzinama struji u slojevima, tj laminarno. Pri tome se najbrže kreće srednji sloj vazduha koji trpi trenje samo okolnih slojeva vazduha. Periferni slojevi trpe trenje o zid suda, koje je znatno veće, pa se ovi slojevi kreću znatno sporije.

Kada se brzina strujanja vazduha poveća i pređe određenu granicu, tada strujanje vazduha postane vrtložno. Pri vrtložnom strujanju vazduha, otpor trenja koji se tom prilikom suprostavlja strujanju vazduha neuporedivo je veći nego pri laminarnom strujanju vazduha. Iz svega rečenog proizilazi da je veličina otpora strujanju vazduha u različitim delovima disajnih puteva različita. Ona je najveća u putevima gde je strujanje vrtložno, što znači u gornjim delovima disajnog stabla (veliki disajni putevi), dok je znatno manja u malim (perifernim) disajnim putevima, gde je strujanje slojevito i veoma male brzine. Kod zdravih ljudi otpor strujanju vazduha u velikim disajnim putevima predstavlja 90% ukupnog otpora strujanju vazduha u plućima, odnosno u celom disajnom putu, od usnog do nosnog otvora do terminalnih bronhiola, gde prestaje strujanje vazduha.

Povećan otpor u velikim krvnim sudovima može da nastane ekstrapulmonalno i intrapulmonalno. Ekstrapulmonalno nastaje zbog pojave patoloških struktura koje se normalno ne nalaze u gđrudnom košu, kao što je uvećanje štitne žlezde, veliki timus, karcinomi medijastinuma, ezofagusa i pluća, pojava vazduha i krvi u intrapleuralnom prostoru itd. Intrapulmonalno najčešće nastaje kod spazma velikih krvnih sudova, mada može da nastane i kod karcinoma bronha.

Otpor u disajnim putevima usporava brzinu strujanja vazduha koji ulazi u pluća i izlazi iz njih. Otpor takođe deluje da izvesna zapremina vazduha ostaje u plućima posle maksimalnog ekspirijuma. Povećan otpor, naime uslovljava povremeno zatvaranje malih disajnih puteva pri kraju ekspirijuma i vazduh se zadržava u alveolama (EPP, povećan volumen zatvaranja). Povećan otpor nije u svim disajnim putevima podjednako rasprostranjen. U nekim je veći otpor nego u drugim, što je istovremeno uzrok neravnomerne ventilacije svih delova pluća. Na taj način, povećan otpor uzrokuje neravnomernu raspodelu udahnutog vazduha u plućima, što u krajnjoj liniji smanjuje efikasnost plućne funkcije.

### *Rastegljivost pluća*

Rastegljivost pluća naziva se još i plućna komplijansa i predstavlja silu kojom se rastežu (šire)

pluća za jedinicu zapremine. Rastezanje (širenje) pluća u inspirijumu ostvaruje se delovanjem sile rastezanja nasuprot sili retraktilnosti pluća. Kolika je ta sila rastezanja pokazuje negativan pritisak u intrapleuralnom prostoru, a kakvo je dejstvo pokazuje promena zapremine pluća nastala usled toga. Prema tome, odnos promene pritiska u intrapleuralnom prostoru prema promeni zapremine pluća, odnosno zapremini udahnutog ili izdahnutog vazduha, određuje stepen plućnog rastezanja. Ako se pri određenom pritisku u intrapleuralnom prostoru pluća u jednom slučaju napune manjom zapreminom vazduha (odnosno, manje rašire), a u drugom slučaju većom (odnosno više rašire), tada se u prvom slučaju radi o manjoj rastegljivosti pluća, a u drugoj o većoj. Onos zapremine i pritiska određuje tzv. statičku rastegljivost i predstavlja se obrescem:

$$CLst = \Delta V / \Delta P,$$

gde je CLst = statička rastegljivost pluća

$\Delta V$  = promena ispirisanog volumena (u litrima)

$\Delta P$  = Promena u intrapleuralnom pritisku (u kPa)

Znači da ukoliko je vrednost DV veća a DP manji tada je komplijansa, ili rastegljivost veća. Kod zdravih ljudi ona iznosi 1,0 do 3,9 l/kPa.<sup>1</sup>

Plućnu rastegljivost umanjuju atelektaze ili prerano zatvaranje malih disajnih puteva, jer se time smanjuje broj alveola koje učestvuju u ventilaciji. Rastegljivost pluća može da pokazuje normalne vrednosti i kada se u bronhu nalazi strano telo ili neoplazma. Naime, ukupan volume pluća je u takvim stanjima smanjen, ali u drugom delu pluća se odvija normalna ventilacija i komplijansa može da bude normalna. Plućna rastegljivost je sigurno smanjena kada se u plućima nalaze difuzni infiltrati, kao na pr. u bronhopneumoniji. Rastegljivost pluća smanjuju intersticijni edem pluća, plućna fibriza, kao i stanja sa smanjenom aktivnošću plućnog surfaktanta (ARDS).

Pri merenju plućne rastegljivosti u toku celog respiracijskog ciklusa, vrednosti izmerene rastegljivosti u zdravih ljudi slične su u inspirijumu i ekspirijumu. U osoba sa opstrukcionom bolešću pluća inspirijumska rastegljivost pluća je veća od ekspirijumske.

Merenje intrapleuralnog pritiska direktnim načinom teško je izvodljivo jer je etički neopravdano. Danas se umesto toga meri pritisak u ezofagusu, pošto promene pritiska u njemu prate promene pritiska u intrapleuralnom prostoru.

Obično se u toku disajnog ciklusa meri ezofagealni pritisak u trenautku kada je zapremina pluća

blizu funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (znači na kraju ekspirijuma). Te vrednosti se kompjuterski obrade i dobije se vrednost plućne rastegljivosti. To je tzv statička plućna komplijansa, jer se odnosi samo na jedan trenutak (krajnji ekspirijum). Ukoliko se ove vrednosti mere tokom celog respiratornog ciklusa tada se dobija vrednost tzv. dinamičke plućne komplijanse.<sup>1</sup>

### *Mehanizam ekspirijuma*

U ekspirijumu, međutim, potisni pritisak se ne stvara kontrakcijom disajnih mišića, već je to retraktilna sila pluća. Naime, rečeno je da su pluća u grudnom košu rastegnuta, raširena i da stoga deluje stalna retraktilna sila. Na kraju inspirijuma, kada su pluća najraširenija, retraktilna sila je najveća. Ekspirijum započinje tada na taj način što prestaje kontrakcija dijafragme i inspiratornih rebarnih mišića, pa plućno tkivo tkivo počinje da se skuplja pod dejstvom "svoje" retraktilne sile. Sve vreme ekspirijuma, do kraja, retraktilna sila je jedina sila koja istiskuje vazduh iz pluća. Sve vreme prirodnog ekspirijuma intrapleuralni pritisak je negativan. U toku forsiranog ekspirijuma, ekspirijumski mišići, uz pomoć abdominalne prese smanjuju zapreminu grudnog koša više nego što to čini samo retraktilna sila pluća. Intrapleuralni pritisak, na kraju takvog, forsiranog ekspirijuma postaje pozitivan, prenosi se na plućno tkivo, što dalje uzrokuje zatvaranje (kolaps) malih disajnih puteva i zarobljavanje manje zapremine vazduha u plućima (tzv volimen zatvaranja ili closing volumen).

Ova pojava svojstvena je samo zdravim plućima. U raznim patološkim stanjima, na pr. kod emfizematičara dolazi do zatvaranja malih disajnih puteva i pri normalnom ekspirijumu, što se tumači salbošću zidova malih disajnih puteva.<sup>2</sup>

### **Respiracija**

Pod plućnom respiracijom se podrazumeva transport kiseonika iz spoljne sredine u ćelije organizma i transport ugljen dioksida iz ćelija u atmosferu. U tom procesu moguće je odvojiti četiri etape: 1. prodiranje kiseonika iz spoljapnje sredine u pluća i izlazak ugljendioksida iz pluća u atmosferu, 2. prolazak kiseonika iz plućnih alveola u krv i ugljen-dioksida u obrnutom pravcu (plućna respiracija), 3. prenos kiseonika krvlju iz pluća do ćelija organizma 4. Prenos gasova iz krvi u ćelije i iz ćelija u krv. Prva dva procesa direktno se odnose na plućnu funkciju.

Ta dva procesa u osnovi predstavljaju proces plućne ventilacije i difuzije gasova kroz alveolokapilarnu membranu.

Strujanje vazduha kroz disajne puteve različitog promera, pojava i fizička interreakcija više različitih gasova u smeši, prelazak gasova iz gasne u tečnu sredinu i vice versa, pomeranje vazdušne mase pod dejstvom pokreta grudnog koša i pluća, sve se to odvija na osnovu više fizičkih, fizičko-hemijskih i biofizičkih zakona.

### *Difuzija gasova u plućima*

Difuzija gasova u plućima predstavlja procese prodiranja gasa iz alveola kroz alveolokapilarnu membranu u krv i u obrnutom smeru. Proces difuzije veoma su složeni već zbog same činjenice da tim procesom gasovi prelaze iz gasovite u tečnu sredinu i obrnuto. Zbog tih razloga difuzija gasova u plućima sastoji se od nekoliko uzastopnih procesa i više činilaca.<sup>1</sup>

Difuzija gasova zavisi, pre svega, od difuzije gasova u malim disajnim putevima, odnosno u terminalnim bronhiolama, duktusima i alveolama. Proces difuzije, potom, zavisi od prolaska gasova kroz alveolokapilarnu membranu. Rastvaranje u plazmi ili vezivanje gasova za pojedine komponente u krvi sledeći je proces, koji, mada kavilitativno potpuno različit od užeg pojma difuzije, neposredno utiče na difuziju. Stepenn vezivanja gasova za krvne sastojke često je od najvećeg značaja za ukupnu brzinu kojom se difuzija gasova odvija. Od činilaca koji utiču na difuziju, pre svega, treba spomenuti sastav alveolarnog vazduha i činioce koji utiču na taj sastav. Svaki pojedinačan gas u alveolarnom vazduhu ima svoj parcijalni pritisak u gasnoj smeši. Parcijalni pritisak, sa svoje strane, neposredno utiče na alveolokapilarnu razliku (gradijent) pritiska za taj gas između, pa sami tim neporedno utiče na obim i brzinu difuzije.

### *Činioci koji utiču na sastav alveolarnog vazduha*

Alveolarni vazduh predstavlja mešavinu inspirijumskog vazduha i vazduha koji je dospelo iz kapilare u alveolu. Po svom sastavu alveolarni vazduh je stoga, mešavina vazduha dospelog iz spoljne sredine i vazduha dospelog iz plućne kapilare. Taj vazduh u alveolama jedino je u kontaktu sa kapilarnom plućnog krvotoka. Po svom sastavu on je, prema tome mešavina ta dva gasa. Pri intenzivnoj ventilaciji, na pr. kada je mlad zdrav organizam u

pitanju i u treningu, tada je alveolarni vazduh približniji atmosferskom vazduhu jer se organizam brzo oslobadja ugljen dioksida. Kada su pluća u hipoventilaciji, tada je alveolarni vazduh bliži ekspiracionom vazduhu, sa manjim procentom kisonika u sebi. Pored toga na sastav alveolarnog vazduha utiče i stepen prolaska kroz alveolokapilarnu membranu. I jedan i drugi činilac (stepen ventilacije i stepen prolaska kroz alveolokapilarnu membranu) utiču na koncentraciju kiseonika i ugljendioskida, koji se iskazuju parcijalnim pritiscima u milimetrima živinog stuba i to kako u alveolarnom rostoru, tako i u arterijskoj krvi.

Obzirom na veliku difuzibilnost gasa ugljen dioksida, poremećaj u prolasku (transferu) ovoga gasa iz plazme u alveolarne prostore nikada ne nastaje. Stoga obim alveolarne ventilacije jedini utiče na nivo (parcijalni pritisak) ugljen dioksida u arterijskoj krvi, odnosno ukoliko je alveolarne ventilacija bolja, utoliko je  $PCO_2$  niži. Drugim rečima, ako je  $pCO_2$  oko 6 kPa tj normalan, tada je ukupna ventilacija pluća normalna.

Za kiseonik, međutim, nije samo od značaja obim alveolarne ventilacije već i veličina dodirne površine između alveolarnih kapilara i alveolarnih prostora. S obzirom da mnoga patološka stanja (ARDS, masivna bilateralna pneumonija) oštećuju alveolokapilarnu membranu u plućima, to će i parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi biti uvek, u takvim slučajevima, više ili manje snižen.

Sa druge strane, bez obzira na to što su i  $pO_2$  i  $pCO_2$  osetljivi na alveolarnu ventilaciju, hemoglobin nije toliko osetljiv na to i biva saturisan i pri manjim parcijalnim pritiscima kiseonika u alveolarnom vazduhu i arterijskoj krvi. Da bi hemoglobin bio hiposaturisan, potrebno je da se jako smanji parcijalni pritisak kiseonika u alveolama.

#### *Difuzija gasova u malim disajnim putevima*

Prilikom inspirijuma udahnuti vazduh prodire u pluća i ispunjava disajne puteve sve do terminalnih bronhiola i alveolarnih duktusa. Od duktusa do alveola razmena gasova ostvaruje se molekularnom difuzijom. U normalnim plućima to rastojanje iznosi oko 2 mm, te se difuzija nesmetano odigrava u toku jednog respiratornog ciklusa za veoma kratko vreme (u hiljaditim delovima sekunde). Međutim, pri udahu dolazi do gasne disperzije ili rasipanja gasa duž disajnih puteva. Na taj način se oko 10% od zapremine udahnutog vazduha gubi, odnosno ne dospeva do alveola.

Gubitak, odnosno disperzija gasova je naročiti izražena kod emfizema i zadebljanih respiratornih bronhiola usled fibroze. Kod emfizema je sem toga, rastojanje od alveolnih duktusa do alveola povećano, promer duktusa je proširen, te su procesi difuzije usporeni, odnosno ne obavljaju se potpuno u toku trajanja jednog respiratornog ciklusa.<sup>1,2</sup>

Ukoliko se udiše čist kiseonik jedno vreme i tada naglo prestane disanje, javlja se fenomen koji se zove difuziona respiracija. To stanje je poznato u anesteziologiji i naročito se koristi kod inetrvenicija na larinksu. Naime, udisanjem čistog kiseonika, zamenjuje se azot u alveolama i parcijalni pritisak kiseonika postane jako visok. Kada se ventilacija prekine, tada, zahvaljujući difuziji kiseonika dolazi do dalje saturacije hemoglobina i frakcije kiseonika rastvorene u krvi. To stanje traje sve dok se parcijalni pritisci u alveolama ne izjednače sa onim u krvi.

Difuzija gasova u alveolarim duktusima i alveolama, kao i kroz alveolokapilarnu membranu, veoma je kratkotrajan proces. Stoga je sastav vazduka u svim alveolama skoro isti. S druge strane, zahvaljujući brznoj difuziji kroz alveolokapilarnu membranu ne postoji velika razlika između parcijalnih pritisa gasova sa jedne i druge strane membrane.

#### *Prolazak gasa kroz alveolokapilarnu membranu*

Molekuli gasa, prolazeći kroz alveolokapilarnu membranu, prodiru kroz četiri različite histološke strukture:

1. sloj plućnog surfaktanta
2. alveolni zid
3. plazma u krvnim kapilarima
4. zid eritrocita

Molekul kiseonika na svom putu od plućnog surfaktanta do plazme u krvnim kapilarima, prolaze kroz ćelijsku membranu, citoplazmu, ponovo kroz ćelijsku membranu i bazalnu membranu alveolarnih epitelnih ćelija, zatim, kroz bazalnu membranu, ćelijsku membranu, citoplazmu i ponovio ćelijsku membranu endotelnih ćelija. Intersicijumski prostor sadrži tečnost (u manjoj meri kod zdravih osoba, a u većoj meri kod bolesnika sa intersicijumskim edemom) ili vezivne materije, kao što je fibrozno tkivo (kod obolelih osoba sa fibrozom pluća bilo koje etiologije).<sup>2</sup>

Surfaktant pluća smanjuje dejstvo sila površinskog napona za gotovo hiljadu puta i onemogućuje prodiranje tečnosti u alveole. Dodirnu površinu između gasne i tečne faze čini plućni surfaktant i alveolokapilarna membrana. Približno polovina

ukupne dodirne površine surfaktanta i alveolarne membrane učestvuje u prenosu gasova, a druga polovina se ili graniči sa susednim alveolama ili se nalazi u alveolama koje ne učestvuju u gasnoj razmeni. Dokazano je da se izvesan promet gasova obavlja i putem pulmonalnih venula, pre nego što pređu u kapilare i dođe u kontakt sa alveolokapilarnom membranom. To znači da se ova gasna razmena vrši verovatno kroz zidove bronhiola i da je ona približno isto toliko efikasna kao razmena preko alveola i kapilara. Svakako se, međutim može reći da je razmena efikasna samo u onim delovima pluća koji su ventilisani. Prvi kontakt gasa sa tečnom sredinom dešava se u citoplazmi epitelne ćelije. Gas zatim prodire u interbazalni prostor, koji je isto tako tečna sredina, pa potom u citoplazmu endotelne ćelije i konačno prelazi u krv.<sup>3</sup>

Koncentracija gasa na dodirnoj površini između gasne i tečne faze ( citoplazma epitelne ćelije ) zavisi od parcijalnog pritiska gasa u alveolama i rastvornosti molekula gasa u tečnoj sredini. Od tog odnosa zavisi i brzina kretanja gasa. Prema tome što je veći parcijalni pritisak gasa u alveolarnoj smeši i što je njegova rastvorljivost u tečnosti veća, to gas brže prolazi i njegova koncentracija u alveolarnom vazduhu postaje niska.

Zahvaljujući različitim koncentracijama, pa samim tim i različitim parcijalnim pristiscima gasova u kapilarnoj krvi i u alveolama, kiseonik se kreće od mesta većeg parcijalnog pritiska ka manjem, znači iz alveole u krv, dok se ugljendioksid kreće obrnutim pravcem. Svi ostali gasovi u plućima ponašaju se na isti način.

Ovakva zakonitost u kretanju gasova, međutim postoji jedino u in vitro uslovima. U plućima se, međutim mora uzeti u obzir da je alveolokapilarna membrana biološka membrana, te na difuziju gasova utiče niz činilaca, kao što je krčenje intersticijalne tečnosti, pojava različitih supstanci u citoplazmi epitelčnih i endotelnih ćelija, pojava viška tečnosti i detritusa u interbalaznom sloju itd.

Uzimajući sve te činioce u obzir, može se reći da ukupna brzina difuzije gasa od alveole do plazme alveolnih kapilara zavisi od svojstava alveolokapilarne membrane, njene debljine, od svojstva difundujućeg gasa, njegove solubilnosti i molekulske mase.<sup>2, 3</sup>

#### *Vezivanje gasova za sastojke krvi*

Gas koji prodire u kapilarnu plazmu jednostavno se fizički rastvara u plazmi, a njegova koncentracija

u toj tečnosti zavisi od parcijalnog pritiska gasa u alveolama i prirodnoj rastvorljivosti gasa u plazmi. Kiseonik, ugljen dioksid i ugljenmonoksid se, međutim, pored prostog fizičkog rastvaranja u krvnoj plazmi, hemijski vezuju za hemoglobin ili se, kao na pr. ugljendisid, zahvaljujući određenim hemijskim reakcijama prenosi plazmom u obliku hemijskog jedinjenja (pufera, na primer). Između fizički rastvorenog gasa i vezanog za hemoglobin eritrocita postoji stalna dinamička ravnoteža. Plazma je na taj način svojevrsan "prenosilac" gasova od alveole do hemoglobina. Od parcijalnog pritiska gasa u plazmi zavisi i stepen zasićenosti hemoglobina gasom.<sup>4</sup> U principu, kiseonik ima veći afinitet prema vezivanju za hemoglobin od prostog rastvaranja u plazmi. To znači da kada se analizom arterijske krvi na gasove nađe da je parcijalni pritisak u krvi normalan, to znači da je hemoglobin 100% zasićen kiseonikom. Međutim, zbog činjenice da je hemoglobin manje osetljiv na manjak kiseonika u alveolarnom prostoru nego rastvaranje kisenika u plazmi, može se desiti da i pri nižim vrednostima  $pO_2$  u alveolarnoj krvi, hemoglobin bude saturisan 100%. I to je jedan vid borbe organizma protiv hipokisije. Ostaje činjenica da je pri normalnom  $pO_2$  hemoglobin potpuno saturisan.

Vezivanje gasova iz plazme za hemoglobin nastaje kao posledica nekoliko procesa. To su, pre svega, kretanje gasnih molekula u plazmi, njihov ulazak u crveno krvno zrno i reakcija sa hemoglobinom.

Kretanje molekula gasa u plazmi nastaje usled difuzije gasa (neprekidan dotok "novih" molekula gasa) i usled fizičkog mešanja uzrokovanog kretanjem crvenih krvnih zrnaca. Na taj način se brzo uspostavlja ravnoteža gasa u različitim delovima plazme, tako da se koncentracija gasa u celoj plazmi brzo izjednačuje.<sup>4</sup>

S druge strane, prodiranje gasa kroz membranu eritrocita olakšano je relativno velikom dodirnom površinom membrane crvenog krvnog zrnca. Proces vezivanja gasa za hemoglobin olakšan je i kretanjem molekula hemoglobina od površine ka unutrašnjosti ćelije. Pored toga, eritrociti prisilno menjaju svoj oblik pri prolasku kroz kapilare različitih promera. Sve je to uzrok mešanju sadržaja u crvenom krvnom zrcu, s posledicom da se brzo uspostavlja ravnoteža koncentracije gasa vezanog za hemoglobin u eritrocitu.

Procesi vezivanja gasa za hemoglobin su u suštini reverzibilne hemijske reakcije, što znači da se one odvijaju i u obrnutom pravcu. Promena zapremine krvi, odnosno promene količine i koncentracije

hemoglobina direktno utiču na brzinu razmene kiseonika i ugljendioksida u plućima. To znači da ukoliko je koncentracija hemoglobina manja i zapremina krvi manja (na pr. kod krvavljenja) to je i brzina razmene gasova u plućima manja. Ukoliko se na pr. deo krvi zamenjuje infuzionim rastvorima, tada se parcijalni pritisak kiseonika, koji zavisi od fizički rastvorenog kiseonika, zadržava normalnim, ali zbog manjka hemoglobina sporija je razmena i manje je kiseonika raspoloživog za ćelije. Organizam pati od relativne hipoksije, bez obzira na normalan nalaz  $pO_2$  u arterijskoj krvi.<sup>2,4</sup>

#### *Faktori koji utiču na saturaciju hemoglobina kiseonikom*

Razlike u parcijalnim pritiscima između alveolarnog vazduha i arterijske krvi za kiseonik i ugljendioksid kod zdravih osoba iznosi do 2,7 kPa, a za ugljendioksid do 0,7 kPa.

Nejednaka zastupljenost ventilacije i perfuzije u pojedinim delovima pluća u fiziološkim uslovima je stalna, ali u različitim položajima tela čoveka se menja. Na pr. u stojećem položaju su donji delovi pluća bolje perfundovani, a gornji bolje ventilisani. U ležećem položaju te se razlike smanjuju. U patološkim stanjima javljaju se značajne razlike u parcijalnim pritiscima gasova u alveolarnom vazduhu i u plućima. To se javlja kada je na pr. perfuzija sačuvana u pojedinim delovima pluća a ventilacija značajno smanjena, na pr. usled patološkog procesa u plućnom parenhimu, ili kada je ventilacija sačuvana a perfuzija značajno smanjena, na pr. usled hipovolemije. Ti poremećaji značajno utiču na smanjenje saturacije hemoglobina kiseonikom. Poremećaji ne postoje kada su u delu pluća istovremeno i u istom stepenu smanjeni i perfuzija i ventilacija. Na pr. posle pulmektomije ili lobektomije. Prema tome, prvi faktor koji utiče na razliku u parcijalnim pritiscima između gasova u krvi i alveolama jeste činilac neravnomerne raspodele ventilacije i perfuzije u plućima ili distribicioni faktor.

Pošto krv prolazi kroz nejednako ventilisane delove pluća, to se hemoglobin različito saturiše kiseonikom, tj. izvesan deo hemoglobina ostaje hiposaturisan. Ipak, posle mešavine krvi u velikim venskim sudovima pluća, izvesna količina nesaturisanog hemoglobina biva naknadno donekle zasićena kiseonikom, zahvaljujući kiseoniku koji je fizički rastvoren u krvi.

Hemoglobin ima svoje kapacitete i pri uslovima kada je parcijalni pritisak kiseonika u alveolarnom

vazduhu 15 kPa, tada je saturacija 98 - 99%. Ukoliko se poveća parcijalni pritisak kiseonika, na pr. pri oksigenoterapiji, njegova saturacija ostaje ista.

Treba napomenuti da sa ugljen dioksidom situacija nije ista. Parcijalni pritisak ugljendioksida je u arterijskoj krvi gotovo podjednak parcijalnom pritisku u alveolama i to zbog toga što se ugljen dioksid ne vezuje za hemoglobin i zato što je gas jako difuzibilan kroz tkiva i tečnosti.

#### ***Uticaj opšte endotrahealne anestezije na plućnu funkciju kod bolesnika na spontanom disanju***

Sve promene koje se dešavaju u ventilacionoj, pa samim tim i respiratornoj funkciji pluća bolesnika koji su podvrgnuti anesteziji bez upotrebe relaksantnih susptanci, proističu iz depresije repiartornih centara centralnog nervnog sistema. Taj mehanizam je sledeći:

1. Depresija repiartornih centara uslovljava depresiju autonomne nervne regulacije pokreta grudnog koša,

2. Anestetički lekovi u različitom stepenu utiču i na stepen relaksacije interkostalnih mišića i dijafragme, tako da ta dva depresivna dejstva uzrokuju smanjenje ekscurzije grudnog koša i dijafragme.<sup>2</sup>

Ti efekti direktno zavise od količine upotrebljenog anestetika i, u krajnjem ishodu, vode bolesnika u hiperkapniju i hipokisiju.

#### *Promene u torakalnoj šupljini i njihove posledice*

Promene u torakalnoj šupljini u toku anestezije ogledaju se pre svega na smanjenje zapremine grudnog koša. To smanjenje zapremine grudnog koša nastaje pre svega zbog podizanja dijafragme za 2 cm. Podizanje dijafragme nastaje zbog smanjenja tonusa dijafragmalnih mišića. Smanjeni tonus interkostalnih mišića uzrokuje manje plućne ekscurzije grudnog koša u inspirijumu, što takođe doprinosi smanjenju ukupne zapremine torakalne muskulature.<sup>2</sup>

#### *Smanjenje respiratornog volumena*

Smanjenje repiartornog volumena nastaje zbog redukovane zapremine torakalne muskulature i stepen smanjenja direktno zavisi od količine upotrebljenih anestetičkih sredstava. Prosečno je repiartorni volumen smanjen do 10%.

### *Smanjenje frekvence i minutnog volumena disanja*

Poredeći delovanje različitih anestetičkih sredstava na ventilatornu funkciju pluća, može se zaključiti da je delovanje lekova na frekvencu disanja krajnje različito. Neka sredstva, kao na primer barbiturati, propofol, benzodijazepini i opijati deluju u smislu smanjenja frekvence disanja, dok neka druga sredstva, kao na pr. ketamin hidrohlorid i etomidat deluju stimulatивно u smislu izazivanja tehipnoje. Iz ovoga proizilazi da zavisno od upotrebljenog sredstva i njegove doze zavisi da li će minutni volumen disanja biti smanjen ili ne.<sup>4,5</sup>

### *Smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta*

Smanjenje zapremine grudnog koša najpre se ogleda u smanjenju funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Za smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta odgovoran je kompleksan fiziološki mehanizam i potvrđeno je da taj fenomen nastaje u prvih nekoliko minuta posle uvida u anesteziju, održava se sve vreme trajanja anestezije i traje nekoliko sati posle buđenja bolesnika.

Pad vrednosti rezidualnog kapaciteta iznosi 20% i u pozitivnoj je korelaciji sa godinama, a direktno utiče na pojavu postoperativnih komplikacija.

Taj fenomen nastaje na sledeći način. U toku spontanog disanja alveole se nejednako ventiliraju. U donjim delovima pluća alveole se slabije otvaraju u toku inspirijuma u odnosu na budno stanje pacijenta. Zbog smanjenog tonusa torakalne muskulature u anesteziji one se još slabije šire u toku inspirijuma. Posledica toga je da sile koje teže ka kolapsu terminalnih bronhiola i alveola postaju izraženije u anesteziji i alveole u tim delovima pluća kolabiraju. Konglomerat kolabiranih alveola pretvaraju delove pluća u ostrva solidnog parenhimnog tkiva.<sup>5</sup>

Te, uslovno rečeno mikrotelektaze imaju dva efekta:

1. smanjuju plućnu komplijansu, jer delovi pluća koji se ventiliraju "vuku" za sobom kompaktne delove pluća, i

2. povećavaju otpor u disajnim putevima naležući na sitne i srednje disajne puteve. Svi ti procesi neminovno nastaju pri spontanom disanju u toku anestezije uzrokujući još jedan fenomen, a to je povećanje fiziološkog mrtvog prostora, jer se u tim kompaktnim delovima pluća ne odigrava proces ventilacije. Ako se u tim, zatvorenim alveolama nalazi i bakterijska flora, tada se stvaraju pogodni

uslovi za razvoj infekcije, što predstavlja jednu od najčešćih postoperativnih komplikacija, naročito kod starijih ljudi.

Izračunato je da kod ljudi starijih od 70 godina, kod kojih je inače smanjena elastičnost pluća, smanjenjem funkcionalnog kapaciteta može da se smanji ukupni vitalni kapacitet do 30%.

### *Delovanje anestetika na plućnu cirkulaciju*

Delovanje anestetika na plućnu mikrocirkulaciju je isto kao i delovanje na celokupnu mikrocirkulaciju, što znači da lekovi direktnim farmakološkim delovanjem dovode do vazodilatacije arteriola i venula, do usporenja proticanja krvi i do staze krvi u plućima. Zaostajanje krvi u plućima pogoduje i smanjenje minutnog volumena srca.

Prošireno mikrovaskularno korito u plućima predstavlja dodatni pritisak na male disajne puteve, što uslovljava njihovo zatvaranje ili povećanje otpora vazdušnoj struji u njima.<sup>2</sup>

### *Ventilaciono perfuzioni odnos*

Zbog činjenice da u anesteziji postoje delovi pluća koji su isključeni iz ventilacije ( mikroatelektaze ) i povećanja mrtvog prostora, to je i ventilaciono perfuzioni odnos poremećen u odnosu na budno stanje. Taj poremećen odnos se najviše iskazuje na promeni alveoloarterijske razlike.

### *Efekti anestezije na mikocilijarnu funkciju*

Delovanje anestetika na cilije disajnih puteva je inhibitorno, tako da se njihova zaštitna uloga time smanjuje. Pored toga, endotrahealni tubus mehanički oštećuje cilije disajnih puteva, a suv vazduh iz aparata za anesteziju inhibiše njihovu pokretljivost, što u krajnjoj liniji ima za posledicu lakšu diseminaciju štetnog i infektivnog materijala po plućima bolesnika.

Zaostala infekcija u atelektatičkim područjima i smanjenje zaštitne funkcije cilija disajnih puteva utiču na postoperativne infekcije disajnog trakta koje se mogu smatrati direktnom posledicom anestezije.

### ***Uticao položaja bolesnika na operacionom stolu na ventilatornu funkciju***

Postavljanje bolesnika u različite položaje direktno utiče na distribuciju krvi u torakalnoj šupljini.

Pošto je torakalna šupljina zatvoren prostor to se i povećanje količine krvi u mikrocirkulaciji pluća direktno odražava na smanjenje ventilacionog prostora za sitne vazdušne puteve i alveole.

Kod budnog čoveka, pri promeni položaja tela iz, na pr. ležećeg u uspravan pomožaj, na cirkulatorni sistem deluju tzv antigravitacioni refleksi i promena položaja, zahvaljujući njima ne menja homeostatske uslove ni cirkulacije ni ventilacije. Naime promena položaja uslovljava da se određena količina krvi zadrži u donjim ekstremitetima, povrćaj krvi u desno srce je manji, količina krvi u plućnoj cirkulaciji je manja i udarni volumen postane manji. Smanjen udarni volumen utiče na presoreceptore u aortnom luku i karotidnim arterijama. Nadražaj presoreceptora, preko simpatičkog nervnog sistema utiče da se poveća frekvencija srca, suze krvni sudovi arterija donjih ekstremiteta ( vazokonstrikcija ), zatvore zalisci u venskom sitemu nogu i na taj način spreči regurgitacija krvi i staza u donjim ekstremitetima i produbi disanje, čime se stvara negativan pritisak u torakalnoj šupljini i popravi venski povrćaj krvi u srce. Ovi refleksi su izraženiji kod mlađjih ljudi nego kod starijih.

Ukoliko ti reflexi ne postoje, tada samo rad srca nije dovoljan da spreči stazu krvi u donjim partijama tela. Takva situacija se dešava u anesteziji. Naime, uticaj antigravitacionih refleksa ne postoji, pa se krv zadržava u nižim partijama tela, bez obzira koji su to. Naime, zavisno od položaja bolesnika krv se zadržava u delovima tela koji su najniži u odnosu na hirozontalnu ravan.

Povećanje količine krvi u torakalnoj šupljini utiče na smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta.<sup>4, 6</sup> To smanjenje je različito zavisno od položaja tela na operacionom stolu, kako je prikazano na Tabeli 1.

Tabela 1. Smanjenje FRC u zavisnosti od položaja na operacionom stolu

Položaj	% smanjenja FRC
sedeći	5%
ležeći	10%
anti-Trendelenburgov	7%
položaj na stomaku	13%
levi lateralni	12%
desni lateralni	13%
levi bočni prelomljeni	13%
desni bočni lateralni	14%
Trendelenburgov	15%
ginekološki položaj	18%

Kao što se iz tabele vidi najpovoljniji položaj sa aspekta ventilacije pluća je sedeći položaj, a najnepovoljniji ginekološki. Sedeći položaj se koristi za neurohirurške operacije i taj položaj jeste najpribližniji uspravnom položaju bolesnika, pa je količina krvi u plućima najmanja. Kod pacijenta u anesteziji, međutim se najveća količina krvi zadržava u donjim ekstremitetima, pa je direktna posledica tog položaja sistemska hipotenzija.

Bolesnik koji leži na ravnom stolu na leđima sa podmetaćem za glavu u pogledu ventilacione funkcije najviše liči na čoveka koji je u mirnom fiziološkom snu. Ako se takvim bolesnicima rade operativni zahvati na gornjem abdomenu, tada instrumentima i rukama hirurga može značajno da se poveća intraabdominalni pritisak, čime se dijafragma potiskuje na gore i smanjuje FRC do 20%.

Položaj bolesnika na stomaku značajnije smanjuje FRC zato što prednji pokretni delovi grudnog koša bivaju komprimovani i ventilacija se odvija samo lateralnim ekskurzijama rebara.

Delovanje bočnih položaja (ravnih i prelomljenih) na ventilaciju je zanimljivo zbog nesrazmere desne i leve strane u fiziologiji respiracije. Pronađeno je, naime, metodom bronhospirometrije da desno pluće učestvuje u ventilaciji sa 54%, a levo sa 46%. Smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta je kada bolesnik leži na desnoj strani, koja je tada manje aktivna u ravnom bočnom položaju 12%, a prelomljenom 15%, dok je u levom lateralnom položaju to smanjenje 10% i 14%.

U položajima bolesnika kada je glava spuštena niže od donjih eksterimeta, kao što je slučaj u trendelenburgovom ili ginekološkom položaju, dijafragma biva jako potisnuta nagore, staza u plućima izražena i ventilacija može biti kompromitovana do te mere, da se spontano disanje u tim položajima u toku anestezije mora isključiti.

### **Uticaj artefijelne ventilacije na plućnu funkciju**

Osnovni princip rada svakog ventilatora sastoji se u stvaranju povremenog pozitivnog pristiska unutar generatora i ubacivanje vazduha preko sistema creva i tubusa u pluća bolesnika. To ubacivanje vazduha određuje inspirijum bolesnika i dešava se po utvrđenoj frekvenci u minutu, određujući tako minutni volumen disanja. Eskpirijum se dešava potpuno nezavisno od aparata i mehanizam njegovog nastanka je sledeći.

Po uspostavljanju maksimalnog inspirijumskog

pritiska u sistemu creva i plućima bolesnika, inspirijum se na aparatu automatski isključuje. Pritisak u plućima bolesnika postaje viši od pritiska u sistemu creva i zahvaljujući razlici u pritiscima u bronhoalveolarnom stablu bolesnika i sistemu creva, zatim prirodnoj sklonosti pluća da se pod uticajem sopstvene retraktilne sile skupljaju i konačno pod uticajem mase torakalnog zida ( koji je pri automatskoj ventilaciji bez tonusa ) ostvaruje se ekspirijum bez ikakve automatske regulacije izdisaja na ventilatoru.

Mehnaizam nastanka ekspirijuma veoma je sličan nastanku ekspirijuma pri normalnom, spontanom disanju. U jednoj stvari se ipak razlikuje. Kod artefijelne ventilacije masa grudnog koša je bez tonusa i ona u ekspirijumu pritiska na pluća i deluje u smeru retraktilne sile koja teži da pluća kolabira. Prema tome, ekspirijum pri artefijelnoj ventilaciji je "snažniji" od ekspirijuma pri spontanom disanju.

#### *Plućna komplijansa*

Kao što je u delu o plućnoj fiziologiji objašnjeno, plućna komplijansa predstavlja odnos između povećanja pritiska u alveolama pri inspirijumu prema povećanju volumena u alveolama. Drugim rečima, ako se pri određenom pritisku pluća više rastežu, tada im je rastegljivost bolja. Pored plućne komplijanse postoji i torakalna komplijansa i to su dve različite kategorije. Moguće je da je plućna komplijansa jako dobra, ali da je torakalna komplijansa pri, na pr deformitetima grudnog koša lošija i tada je ukupna rastegljivost grudnog koša manja. U anesteziji, kod bolesnika koji nemaju vidljivog razloga za smanjenje totalne komplijanse, gruba orijentacija o torakalnoj i plućnoj rastegljivosti može se ostvariti pritiskom na balon.<sup>2</sup> Ukoliko se toraks lako i dobro ekspandira pri određenom prisiku balona i postigne volumen od na pr. vrednosti respiratornog volumena, tada su rastegljivost i toraksa i pluća dobri.

Pri automatskoj ventilaciji dolazi do smanjenja plućne komplijanse, odnosno potrebno je veću količinu vazduha, pri većem pritisku ubaciti u pluća, da bi se pluća rastegla kao pri spontanom disanju. Razlog za to je u ulozi torakalnog zida pri rastezanju pluća. Pri spontanom disanju, torakalni zid ima svoj tonus i pre započetog inspirijuma.<sup>6,7</sup> Prvo se on rasteže, a potom plućni parenhim. Pri automatskoj ventilaciji, međutim, torakalni zid nema svoj tonus, već svojom masom pasivno leži na plućima bolesnika. Zbog tih razloga, pritisak ubačenog vazduha

mora pre svega da savlada otpor alveola koje se šire, pa potom mase grudnog koša. U praksi se to potvrđuje prilikom operacija na grudnom košu, kada je grudni koš otvoren i kada se pluća pod uticajem IPPR slobodno šire u prostoru. Tada je komplijansa takvih pluća veoma slična plućnoj rastegljivosti pri normalnom, fiziološkom disanju.

#### *Otpor disajnih puteva*

Meranja otpora disajnih puteva pokazala su da se pri automatskoj ventilaciji smanjuje otpor u disajnim putevima. Ta se činjenica dovodi u vezu sa intubacijom, jer se intubacijom premošćuju gornji disajni putevi i otpor u njima.

Smanjenje otpora disajnih puteva ne treba zamenjivati sa povećanjem otpora plućne mase pri automatskoj ventilaciji. To su dva sasvim odvojena parametra i koliko je za smanjenje otpora u disajnim putevima odgovorna intubacija, toliko je za povećanje otpora plućne mase odgovorna smanjena plućna rastegljivost, odnosno komplijansa.

#### *Intratorakalni pritisak*

Intratorakalni pritisak predstavlja razliku između intraalveolarnog i intrapleuralnog pritiska. Pri spontanom disanju, on ima promenljivu vrednost u inspirijumu i u ekspirijumu. Intraalveolarni pritisak je pri kraju inspirijuma približan atmosferskom pritisaku, a intrapleuralni pritisak se povećava do -5 cm H<sub>2</sub>O (u ekspirijumu je -10 cm H<sub>2</sub>O)

Pri artefijelnoj ventilaciji intrapleuralni pritisak je potpuno bez uticaja na mehanizam ventilacije i kreće se od -5 cm H<sub>2</sub>O u ekspirijumu do + 3 cm H<sub>2</sub>O u inspirijumu.

Pritisak kojim se vazduh ubacuje u bolesnika treba da je viši od atmosferskog da bi se savladala plućna i torakalna komplijansa i da bi se na kraju inspirijuma ostvario veći pritisak u alveolama nego u atmosferi na osnovu kog bi započeo proces ekspirijuma. To znači da pri automatskoj ventilaciji postoji jedno permanentno osciliranje intratorakalnog pritiska u svim fazama ventilacionog ciklusa. Ta činjenica ima direktan uticaj na kardicirkulatornu funkciju bolesnika.

#### *Povećanje odnosa fiziološkog mrtvog prostora i respiratornog volumena*

Odnos fiziološkog mrtvog prostora i respiratornog volumena predstavljen je razlomkom Vd/



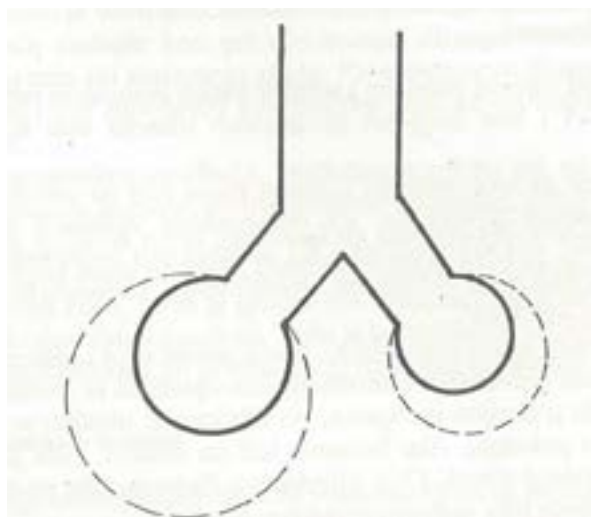
Vt i kod ljudi na spontanom disanju ima konstantni vrednost.

U fiziološki mrtav prostor spadaju i delovi pluća koji su patofiziološkim mehanizmima isključeni iz funkcije. Pri automatskoj ventilaciji dolazi do povećanja fiziološkog mrtvog prostora i taj se fenomen može razumeti na sledeći način. Pluća predstavljaju "rastresitu krvnu penu koja visi fiksirana površinom za parijetalnu pleuru". Bez obzira na malu masu koju pluća imaju, ipak na tu težinu deluje prirodni zakon gravitacije. Gravitacija uslovljava da je gustina, odnosno masa pluća veća u donjim partijama, pri dijafragmi, ukoliko se bolesnik nalazi u uspravnom položaju. Ako bolesnik leži na leđima, tada je gustina pluća veća na dorzalnoj strani. Ovo objašnjava činjenicu da su alveole u gornjim partijama pluća više rastegnute nego u donjim.<sup>2,6</sup>

Ako se na Y nastavak stave baloni različito naduveni, tada ubacivanje vazduha pod pritiskom uslovljava da se balon koji je više rastegnut još više rastegne, dok se promer manje naduvanog balona malo ili nimalo ne promeni. (Slika 1)

Iz toga proizilazi da su alveole u gornjim delovima pluća više rastegnute nego u donjim. Početak ekspirijumske faze pri arteficioj ventilaciji u alveolama i terminalnim bronhiolama uslovljava treći fenomen.

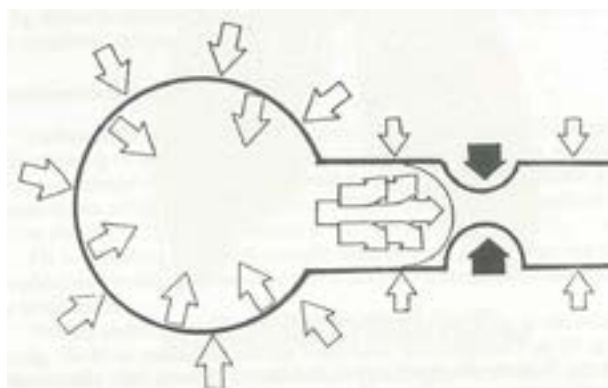
Slika 1. Fenomen "duvanja balona" pri različito rastegnutim alveolama



Masa toraksa i elastičnih sila pluća deluju na alveole i terminalne bronhiole u smislu izazivanja kolapsa alveola. Vazduh iz alveola kreće se prema velikim vazdušnim putevima i vrši bočni pritisak na zidove terminalnih bronhiola. Na taj način se stvara kontrapritisak kontraktilnoj sili pluća i masi torakalnog zida. Ako se u inspirijumu nalazi

malo vazduha u alveolama, a to se dešava u donjim partijama pluća, tada je pritisak te količine vazduha u ekspirijumu mali. Prema tome mali je i pritisak na terminalne bronhiole vazduha koji se izdiše. Ubrzo se ti pristisci izjednače (pritisak retraktilne sile pluća, uvećan za pritisak pasivne mase grudnog koša i pritisak vazduha na zidove bronhiola sa unutrašnje strane u malim disajnim putevima) u tačkama koje se zovu EPP tačke (tačke jednakih pritisaka), pa pri sledećem proksimalnom segmentu bronhiole dolazi do prevage retraktilne sile pluća i tada terminalna bronhiola zajedno sa alveolom kolabira.<sup>7</sup> Ako se arteficiojna ventilacija izvodi čistim kiseonikom, tada je kolaps još više verovatan, jer se kiseonik iz zatvorene alveole brzo resorbuje u krv i ta alveola se isključuje iz respiracije. (Slika 2)

Slika 2. Mehanizam kolapsa terminalne bronhiole u ekspirijumu



Iz ovoga proizilazi da je veliki broj alveola, naročito u donjim partijama pluća, na ovakav način isključen iz funkcije, odnosno za arteficiojnu ventilaciju je karakteristično stvaranje mnogo disminovanih sitnih atelektaza, što u krajnjoj liniji znači povećanje fiziološkog mrtvog prostora i smanjenje komplijanse pluća.

#### *Difuzija gasova*

Arteficiojna ventilacija utiče na smanjenje difuzije gasova preko alveolokapilarne membrane. Taj fenomen nije u potpunosti objašnjen, ali se pretpostavlja da ima veze sa smanjenjem površine alveolokapilarne membrane, zbog nastanka sitnih mikrotelektaza u parenhimu pluća.

#### *Sinteza i poluživot surfaktanta*

Arteficiojna ventilacija smanjuje poluživot surfaktanta i inhibiše njegovu sintezu. Smanjenje poluživota surfaktanta, koji je normalno 12 do 14

časova, pod uticajem artefijene ventilacije, tumači se direktnim mehaničkim efektom gasa pod pritiskom.

Smanjenje sinteze surfaktanta nastaje zbog povećanja koncentracije kiseonika u inspiratornim vazduhu, što deluje direktno inhibitorno na sintetički proces. Oba fenomena znatno utiču da još jedan broj alveola kolabira, što takođe povećava fiziološki mrtav prostor.<sup>5,6,7</sup>

#### *Uticaj artefijene ventilacije na venski sistem i mikrocirulaciju pluća*

Povećan pritisak vazduha u alveolama iznad atmosferskog, naročito pri kraju inspirijuma, uslovljava povećanje pritiska na zidove sitnih krvnih sudova, što uslovljava njihovo suženje ili poptuno kolabiranje. Povećan intratorakalni pritisak deluje na venski sistem, odnosno na slivove gornje i donje šuplje vene povećavajući pritisak u njima i smanjujući venski povraćaj krvi u srce.

#### *Šantovanje krvi u toku artefijene ventilacije*

U toku artefijene ventilacije postoje delovi pluća koji su slabije ili jače ventilisani i postoje delovi pluća u kojima ne postoji ventilacija, jer je došlo do kolapsa alveola, odnosno stvaranja mikroatelektaza. Razmena gasova izmađu kapilara i tih delova pluća ne postoji, odnosno dešava se šantovanje krvi. Saturacija hemoglobina kiseonikom i oslobađanje ugljendioksida u venskoj krvi plućne cirkulacije zavisi od priliva krvi iz delova pluća koja su dobro ventilisana, pa se posledice šantovanja krvi ne odražavaju na parcijalni pritisak kiseonika i ugljendioksida. U svakom slučaju pojava šanta nije povoljna okolnost u toku veštačkog disanja.

#### *Komplikacije mehaničke ventilacije*

Komplikacije na plućima u toku, naročito dugotrajne mehaničke ventilacije mogu da nastanu zbog standarda isporučenog gasa bolesniku. Kada je bolesnik na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji tada pritisak vazduha u inspirijumu može da bude prevelik za pluća bolesnika i nastaje sindrom, koji se naziva Barotrauma. Barotrauma se manifestuje oštećenjem alveolarne sturkture i utiskivanjem vazduha, najpre u intersticijum pluća. Taj utisnuti vazduh pravi oko krvnih sudova pluća omotač i pomera se duž krvnih sudova praveći neka od patoloških stanja; pneutoraks, pneumomediastinum,

pneumoperitoneum ili subkutani emfizem Ređe, ali moguće je da se formira bronhopluralna fistula, tenzioni pneumotoraks, tenzione ciste pluća i vazdušna embolija

Preveliki volumen može značajno da distendira alveole. Veliki volumen se u alveolama nadje kada se na apaartu odredi veliki disajni volumen (u inspirijumu) a visok PEEP (u ekspirijumu). Distenzija alveola pod uticajem velikog volumena direktno utiče na destrukciju surfaktanta. Uništen surfaktant bi u uslovima bez mehaničke ventilacije uzrokovao kolaps alveola, ali se to ne dešava zbog toga što su i u ekspirijumu alveole rastegnute pod dejstvom PEEP-a. Prevelika distenzija alveola utiče da se ošteti i epitel alveola i razvija se stanje slično akutnom respiratornom distres sindromu. To stanje se naziva volutrauma.

Mehanička ventilacija koja se izvodi sa velikim pritiskom i velikim volumenom uslovljava i treću komplikaciju, koja je gotovo redovna kod bolesnika na dugotrajnoj mehaničkoj ventilaciji. To je tzv atelekttrauma. Atekttrauma nastaje zbog toga što se različite alveola različito distendiraju pod uticajem nadošlog vazduha u inaspirijumu. Ukoliko je pacijent i na PEEP-u tada alveole ostaju rastegnute i u ekspirijumu. Takve, velike alveole vrše pritisak na terminalne bronhiole izazivajući njihov kolaps. Na taj način se proširuju polja atelektaza, pluća postaju manje rastegljiva, što pogrešno upućuje lekara na još dalje povećanje pritiska i volumena u inspiratornom vazduhu. Takvo stanje može da bude vrlo ozbiljno i da dovede bolesnika u tzv stanje ireverzibilne zavisnosti od ventilatora.

Sam mahnizam veštačke ventilacije uslovljava da noksični materijal koji se nalazi na jednom delu traheobronijalnog stabla bude lako diseminovan i "utisnut" u druge delove pluća. S adruge strane ako se u toku artefijene ventilacije desi volutraumja, tada se javlja mogućnost ulaska bakterija iz krvi u alveole i vice versa. To stanje se zove biotrauma.

Iz svega rečenog proizilazi da je ventilacija bolesnika u dužem vremenskom periodu sa visokim pritiskom i velikim disajnim volumenom pri visokim vrednostima PEEP-a veoma rizična za bolesnike. Nizom radova došlo se do zaključka da bi nizak disajni volumen (uvećan za vrednost gasa koji zaostaju u plućima u slučaju upotrebe PEEP - a) i uz manji pritisak i niže vrednosti PEEP-a bio za bolesnika puno bezbediji. Nikakvim radovima nisu pronađene granice između, po pacijenta sigurnih i riskantnih vrednosti tih parametara. U svakom slučaju današnje preporuke su takve da je bolje čak

i na račun ubrzane frkevnce disanja smanjivati te vrednsoti koliko god je moguće.

### ***Zaključak***

Za razumevanje uloge respiratornog sistema potrebno je izvanredno poznavanje plućne fiziologije. Obzirom da se funkcije respiratornog sistema značajno menjaju pod uticajem anestezije i lečenja u JIL-u, neophodno je poznavanje prvo plućne fiziologije u normalnim uslovima, a potom i promena fizioloških parametara koje nastaju usled anestezije, arterficielne ventilacije i intenzivnog lečenja.

### ***Literatura***

1. Mader SS. Human Biology. McGraw Hill Publishing, Burr Ridge, IL. 2004.
2. Miller R. Millers Anesthesia, Churchill Livingstone, 2008.
3. Nilsson GE. Respiratory Physiology of Vertebrates. Cambridge: Cambridge University Press. 2010.
4. Fox S. Human physiology, New York - London, 2010.
5. Van De Graaff KM. Human Anatomy. McGraw Hill Publishing, Burr Ridge, IL. 2002.
6. Collins VJ, Physiological and Pharmacological Bases of Anesthesia, Williams and Wilkins 1996.
7. Widmaier J, Vander P. Vander's human physiology, Williams and Wilkins 2003.



## Revijalni članak

INDIKACIJE ZA MEHANIČKU  
VENTILACIJU I OSNOVNA PODELA  
VENTILATORAZoran Slavković<sup>1</sup>, Goran Rondović<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju,  
Vojnomedicinska akademijaMECHANICAL VENTILATION  
INDICATIONS AND BASIC  
VENTILATOR CLASIFICATIONZoran Slavković<sup>1</sup>, Goran Rondović<sup>1</sup><sup>1</sup> Department for Anesthesiology and intensive care,  
Military Medical Academy

**Sažetak.** Ključ uspeha u primeni mehaničke ventilacije u svakodnevnom radu intenziviste leži u dobrom poznavanju mehaničke ventilacije i njenih mogućnosti u globalu, a osnovno je poznavanje indikacija za mehaničke ventilacije. Osnovna indikacija za upotrebu mehaničke ventilacije je respiratorna slabost (insuficijencija). Postoje dva glavna oblika respiratorne slabosti: hipoksemična ili tip 1 i hiperkapnična ili tip 2. Pored respiratorne insuficijencije mehanička ventilacija nalazi svoje mesto i u brojnim drugim stanjima. Korisna je i u prevenciji intrakranijalne hipertenzije u neurotraumi, a neizostavni je deo većine hirurških intervencija koje se izvode. Mehanički ventilatori su konstruisani na zakonu fizike i svojim radom omogućavaju izvođenje mehaničke ventilacije. U ovom radu želeli smo da se ukratko podsetimo svih indikacija za primenu mehaničke ventilacije, da skrenemo pažnju na stanja kada je neophodna rana i nekada elektivna njena primena, kao i da se podsetimo osnovne podele ventilator.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, ventilacija pozitivnim pritiskom, neinvanzivna mehanička ventilacija, ciklovanje pritiskom, ciklovanje volumenom, ciklovanje protokom

**Summary.** The key to success treating of patients with mechanical ventilation in daily work is in good knowledge of mechanical ventilation and its possibilities in general. In basic of this is being familiar with all indications for applying mechanical ventilation. Main indication for mechanical ventilation is respiratory failure. There are two main forms of respiratory failure. Those are: hypoxemic or type 1 and hypercapnic or type 2. Beside respiratory failure, mechanical ventilation can be useful in a lot of other conditions. One of them is prevention of intracranial hypertension in neurotrauma. Mechanical ventilation is an obligatory part of most surgical interventions. Mechanical ventilators are constructed on the laws of physics and their work enables the performance of mechanical ventilation. In this paper, we want to briefly remind ourselves of all the indications for mechanical ventilation. We will draw attention to the situation when to start mechanical ventilation sometimes elective to prevent further deterioration As well as we will make basic classification of mechanical ventilators.

**Key words:** mechanical ventilation, positive pressure ventilation, noninvasive mechanical ventilation, pressure cycling, volume cycling, flow cycling

## Uvod

Sposobnost da se kompenzuje životno ugrožavajuće stanje kakvo je respiratorna slabost predstavlja možda okosnicu tehnološkog temelja intenzivne medicine danas. Vekovima postoji osnovna potreba da se obezbedi efikasna potpora životno ugroženim pacijentima, uz minimalan

rizik i obezbeđenje optimalnih uslova. Ostvarivanjem ovih osnovnih ciljeva postavljeni su i osnovni principi mehaničke ventilacije. Tokom pola veka moderne istorije mehaničke ventilacije naučene su i usvojene važne lekcije. One su, uz veliku tehnološku evoluciju, koju je mehanička ventilacija prošla, omogućile postizanje osnovnih ciljeva kako intenzivne medicine tako i medicine u opšte, a to

su adekvatna i minimalno rizična podrška održanju života.<sup>1</sup> Mehanička ventilacija je instrument u rukama kliničara sa zadatkom da pruži ne samo osnovnu podršku života kod stanja kardiorespiratornog zatajavanja, već i da bude podrška i prevencija u brojnim drugim situacijama. Pored pomenutog, mehanička ventilacija ima u suportivnu ulogu tokom izvođenja brojnih operativnih procedura. Kapaciteti mehaničkih ventilatora da obave osnovnu ulogu ventilacije i oksigenacije su se značajno popravljali, time su i kliničari postajali svesni njenih mogućnosti, ali i sposobnosti stvaranja neželjenih situacija, nastanka infekcije, hemodinamske nestabilnosti ili razvoja ventilatorom indukovane povrede pluća.<sup>1</sup>

### **Indikacije za mehaničku ventilaciju pluća**

Glavna indikacija za mehaničku ventilaciju je respiratorna insuficijencija (slabost). Postoje i druge kliničke indikacije koje uključuju: produženi postoperativni oporavak, izmenjeno stanje svesti, nemogućnost protekcije disajnog puta ili stanja teške iscrpljenosti kada je očigledno da klinička slika ide u pravcu respiratorne insuficijencije.<sup>2</sup> Cilj suportivne terepije u ovim stanjima je poboljšanje gasne razmene, smanjenje respiratornog rada i preveniranje daljeg iscrpljivanja pacijenta, ali i izbeći komplikacije dok se održavaju optimalni uslovi za oporavak.

Respiratorna insuficijencija je sindrom u kome postoji slabost respiratornog sistema u jednom ili u oba zadatka gasne razmene, a to su oksigenacija i eliminacija ugljen dioksida. Time se u praksi respiratorna insuficijencija klasifikuje na hipoksemičnu i hiperkapničnu.<sup>2</sup>

Hipoksemična respiratorna insuficijencija (tip 1) se karakteriše smanjenjem kiseonične tenzije u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) ispod 60 mmHg uz normalne

ili niže vrednosti tenzije ugljen dioksida u arterijskoj krvi ( $\text{PaCO}_2$ ). Ovo je najčešći oblik respiratorne slabosti i može biti pratilac gotovo svih akutnih bolesti pluća različitih uzroka koja generalno uključuju plavljenje alveola ili njihov kolaps. Neki primeri insuficijencije tipa 1 su kardiogeni ili nekardiogeni edem pluća (ARDS), pneumonija i plućna hemoragija.<sup>3</sup> (Tabela 1)

Hiperkapnička respiratorna insuficijencija (tip 2) karakteriše se sa povećanjem arterijske tenzije ugljen dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) iznad 50 mmHg. U pacijenata sa hiperkapničkom respiratornom slabošću a koji su na sobnom vazduhu hipoksemija je uobičajena. Ovaj tip respiratorne insuficijencije najčešće posledica teških bolesti disajnog puta (astma, hronična obstruktivna bolest pluća), neuromuskularnih bolesti, bolesti zida grudnog koša ili predoziranja različitim supstancama.<sup>3</sup> (Tabela 1)

Uz ove, takozvane glavne, indikacije za mehaničku ventilaciju, ona može da bude od velike važnosti i u brojnim drugim stanjima. Jedno od takvih stanja je intrakranijalna hipertenzija gdje se smanjenje intrakranijalnog pritiska može postići hiperventilacijom.<sup>4</sup> U stanjima teške povrede grudnog koša i prisustva torakalnog kapka, primenom mehaničke ventilacije može se postići unutrašnja stabilizacija grudnog koša čime se sprečava da višestruka fraktura rebra kompromituje integritet zida grudnog koša. Upotrebom mehaničke ventilacije a pre svega pozitivnog endekspiratornog pritiska normalizujemo mehaniku kako grudnog koša tako i pluća, a time popravljamo i gasnu razmenu. U situacijama gde bol ili neuromuskularna obolenja limitiraju ekspanziju pluća, mehanička ventilacija se može upotrebiti za očuvanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta u plućima i prevenciju atelektaza.<sup>4</sup> (Tabela 2)

Tabela 1. Hipoksemična respiratorna insuficijencija (tip 1)

<b><u>Uzroci respiratorne insuficijencije</u></b>	
<b>Neadekvatna gasna razmena</b>	
·	Pneumonija, plućni edem, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS)
<b>Neadekvatno disanje</b>	
·	Problemi sa zidom grudnog koša npr. frakture rebra, torakalni kapak
·	Problemi sa pleurom npr. pneumotoraks, hemotoraks
·	Slabost respiratorne muskulature npr. miastenia gravis, poliomyelitis, tetanus
·	Depresija CNS-a npr. lekovi, kompresija moždanog stable
<b>Opstrukcije disanja</b>	
·	Opstrukcije gornjih disajnih puteva npr. epiglotitis, krup, edem, tumori
·	Opstrukcije donjih disajnih puteva npr. bronhospazam

Tabela 2. Indikacije za intubaciju i mehaničku ventilaciju pluća

<i>Indikacije za intubaciju</i>	<i>Indikacije za ventilaciju</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Potreba za obezbeđenjem disajnog puta</li> <li>· Oslabljen senzorijski</li> <li>· Oslabljen refleks disajnog puta</li> <li>· Nestabilnost gornjih disajnih puteva nakon traume</li> <li>· Smanjena prohodnost dišnog puta</li> <li>· Potreba za sedacijom u uslovima smanjenja kontrole disajnog puta</li> <li>· Dijagnostika (CT,MRI) i transport nestabilnog pacijenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipoksija: akutna hipoksemična respiratorna slabost</li> <li>· Hipoventilacija</li> <li>· Neprihvatljivo veliki disajni rad</li> <li>· Hemodinamska nestabilnost</li> <li>· Cardiorespiratorni zastoj</li> <li>· Refraktorni šok</li> <li>· Povećan intrakranijalni pritisak</li> <li>· Torakalni kapak</li> </ul>

U druge indikacije za mehaničku ventilaciju mogu se ubrojati i izvođenje operativnog zahvata u opštoj anesteziji kao i sprovođenje osnovnih ali i proširenih mera održavanja života kod kardiorespiratornog zastoja.

Jedna od takođe važnih indikacija za upotrebu mehaničke ventilacije je i postoperativna profilaktična mehanička ventilacija pluća. Glavni razlozi za njenu primenu su postojanje preoperativne respiratorne slabosti u pacijenta, intraoperativna događanja (masivna krvarenja, nekompletna reverzija bloka, depresivno dejstvo opijata) ili opsežnost hirurške intervencije (kardiovaskularne operacije, obimne abdominalne operacije). Najbolji pokazatelji da li je pacijentu u neposrednom postoperativnom toku neophodna profilaktična mehanička ventilacija pluća su dva testa respiratorne funkcije<sup>5</sup>:

1. Maksimalni inspiratorni protok  $>20$  cm H<sub>2</sub>O pre ekstubacije,
2. Vitalni kapacitet  $>8$  (10) ml/kg TT.

### ***Kriterijumi za intubaciju i ventilaciju***

Iako su preovlađujući kriterijumi za intubaciju i ventilaciju pacijenta sa respiratornom slabošću opšte prihvaćeni, oni su ipak veoma intuitivni i bazirani na subjektivnoj proceni pacijentovog stanja. Objektivni kriterijumi koji se sada koriste su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) manji od 10 ml/kg i forsirani vitalni kapacitet (FVC) manji od 15 ml/kg, pri čemu oba ukazuju na slab ventilatorni kapacitet.<sup>6</sup> Slično tome, respiratorna frekvencija veća (RR) od 35 /min podrazumeva neprihvatljiv rad pri disanju i znatan stepen respiratorne slabosti, i prepoznat je kao jedan od kriterijuma za intubaciju i ventilaciju. PaCO<sub>2</sub> iznad 55 mmHg (naročito ako je u porastu, i prisutna je acidemija) ukazivaće na nastanak respiratorne mišićne slabosti.<sup>7</sup> Osim kod pacijenata koji normalno imaju povišene vrednosti PaCO<sub>2</sub>, vrednosti od 55 mmHg ili više ukazivaće na tešku respiratornu mišićnu disfunkciju. (Tabela 3)

Tabela 3. Kriterijumi za započinjanje mehaničke ventilacije:

<b><i>Kriterijumi za započinjanje mehaničke ventilacije:</i></b>
• Respiratornu frekvenciju veću od 35 ili manja od 5 udisaja po minuti.
• Iscrpljenost sa poteškoćama u disanju
• Hipoksija – centralna cijanoza, SaO <sub>2</sub> manja od 90% kiseonika ili PaO <sub>2</sub> manji od 8KPa (60mmHg)
• Hiperkarbija - PaCO <sub>2</sub> veći od 8KPa (60 mmHg)
• Poremećaj stanja svesti
• Ozbiljna trauma grudnog koša
• Disajni volumen manji od 5ml/kg ili vitalni kapacitet manji od 15ml/kg

Dokumentovan  $\text{PaCO}_2$  iz ranijeg stadijuma trenutne bolesti pacijenta može značajno uticati na interpretaciju sledećeg  $\text{PaCO}_2$  nivoa. Na primer u astmatičnih pacijenata u akutnom pogoršanju, bronhospazmom indukovana hiperventilacija može prouzrokovati ispiranje  $\text{CO}_2$  iz krvi i respiratornu alkalozu. Ako u takvih pacijenata, gasne analize krvi pokažu normalan nivo  $\text{PaCO}_2$ , ovo može da implicira da je hipoventilacijom produkovana respiratorna mišićna slabost dozvolila da se  $\text{PaCO}_2$  vrati na normalu. Važno je da se ovde shvati da iako je  $\text{PaCO}_2$  na normalni, on je ustvari na svom usponu i ako se ovo ne prepozna ni pacijent ni  $\text{PaCO}_2$  neće ostati normalni još dugo. Značajno veće vrednosti  $\text{PaCO}_2$  u astmatičnom statusu mogu ustvari biti alarm da se aktivira ili da se pojača potreba za mehaničkom ventilacijom<sup>5,6</sup>.

Vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika ( $\text{PaO}_2$ ) manje od 55-60 mmHg uz inspiratornu koncentraciju kiseonika ( $\text{FiO}_2$ ) od 0,5 ili proširenje A-a  $\text{DO}_2$  gradijenta (na 450 mmHg ili više na 100%  $\text{O}_2$ ) podrazumeva da je mehanizam gasne razmene u plućima narušen do stepena kada ne može biti potpomognut sa spoljnim uređajima za isporuku  $\text{O}_2$ , time su i intubacija i ventilacija neophodne za efikasnu podršku.<sup>5</sup> (Tabela 4)

Važno je naglasiti da kriterijumi za intubaciju i ventilaciju su osmišljeni da služe kao vodiči lekarima koji ih moraju sagledati u kontekstu kliničke situacije. Pacijent ne mora naravno da ispuni svaki kriterijum za intubaciju i ventilaciju sa ciljem da bude kandidat za invazivnu ventilaciju. Pобољшanje ili pogoršanje u trendu ovih parametara pomaže za procenu graničnih slučajeva. Mora se napomenuti da uz uspon neinvazivne ventilacije pozitivnim pritiskom kao potencijalnog oružja za tretman rane respiratorne slabosti, neki od kriterijuma za započinjanje mehaničke ventilacije moraću da se ponovo razmotre.

Važno je napomenuti da sa postavljanjem indikacija za otpočinjanje mehaničke ventilacije, kliničari današnjice istovremeno razvijaju i plan odvajanja pacijenta od mehaničke ventilacije.

### Osnovna podela ventilatora

Ventilatori su mašine čiji je osnovni zadatak da izvrše prenos i transformaciju energije i time obezbede adekvatnu ventilaciju pluća, uključujući ili ne u taj process respiratorni rad bolesnika. Konstrukcioni su da rade prema zakonu fizike i jednačini koja pokazuje zavisnost pritiska, protoka gasova,

Tabela 4.

Kriterijum	Normalne vrednosti	Kritične vrednosti
Maskimalni inspiratorni pritisak (MIP)	-50 do -100 cm $\text{H}_2\text{O}$	Pozitivniji od -20 cm $\text{H}_2\text{O}$
Maksimalni ekspiratorni pritisak (MEP)	+100 cm $\text{H}_2\text{O}$	Manje od 40 cm $\text{H}_2\text{O}$
Vitalni kapacitet (VC)	65-75 ml/kg	< 15 ml/kg
Disajni volume $V_t$	5-8 ml/kg	< 5 ml/kg
Respiratorna frekvenca	12-20 udaha / min	> 35 /min
Forsirani eksiratorni volume u 1 sekundi ( $\text{FEV}_1$ )	50-60 ml/kg	< 10ml/kg
Vršni eksipiratorni protok	350-600 L/min	<100 l/min
pH	7.35-7.45	< 7.25
$\text{PaCO}_2$	35-45 mmHg	> 55 mmHg i u porastu
$V_d/V_t$	0,3-0,4	> 0,6
$\text{PaO}_2$	80-100 mmHg	< 60mmHg
Alveolarno – arterijska kiseonična razlika	3-30 mmHg	> 450 (kod upotrebe visokih konc. $\text{O}_2$ )
Arterijsko/alveolarni $\text{PO}_2$	0,75	< 0,15
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	475	< 200



otpora u disajnim putevima, volumena gasa i komplijanse pluća.<sup>5</sup>

$$P = F \times R + V/C$$

Gde su: P- transpulmonalni pritisak, F- protok gasova, R- otpor u disajnim putevima, V- volumen gasa i C- komplijansa pluća

Ako u ovoj jednačini definišemo jednu od veličina, onda ona postaje nezavisna veličina, dok ostale ostaju promenljive i baš to je i iskorišćeno da se klasifikuju ventilatori. Ta klasifikacija uključuje sledeću podelu ventilatora<sup>5</sup>:

1. Pritiskom ciklovani ventilatori, gde je pritisak postavljen kao nezavisna veličina.

2. Volumenom ciklovani ventilatori, gde je volumen nezavisna veličina,

3. Protokom ciklovani ventilatori, gde je protok nezavisna veličina.

Pored pomenutoga, ventilatori mogu biti ciklovani i vremenom, gde ventilatori isporučuju pozitivan pritisak u disajni put pacijenta tokom unapred podešenog vremena. Danas nisu u tako čestoj upotrebi ovi tipovi ventilatora naspram volumenom ili pritiskom ciklovanih.<sup>6</sup>

Klasifikacija ventilatora je napravljena i prema načinu na koji oni podržavaju ventilaciju. U osnovi, postoje dve glavne kategorije ventilator, nastale prema vrsti pritiska koji ventilatori stvaraju i kojim omogućavaju mehaničku ventilaciju: ventilatori sa negativnim i ventilatori sa pozitivnim pritiskom ventilacije. Danas su u širokoj upotrebi mehanički ventilatori koji stvaraju pozitivan pritisak u disajnim putevima tokom ventilacije.<sup>5</sup>

### ***Ventilatori sa negativnim pritiskom***

Ovi ventilatori u svome radu zadatak podrške disanju ostvaruju putem formiranja negativnog pritiska oko grudnog koša. Ovako, oni dovode do smanjenja intratorakalnog pritiska tokom inspirijuma čime omogućavaju protok vazduha u pluća. Fiziološki gledano, ovakav tip asistiran ventilacije je najbliži spontanom disanju. Upotrebljava se uglavnom kod hronične respiratorne slabosti udružene sa neuromuskularnim obolenjima kao što su poliomijelitis, muskularna distrofija, amiotrofična lateralna skleroza i miastenija gravis. Nije adekvatna njihova primena u kompleksnijih pacijenata čije teško stanje zahteva česte promene

parametara ventilacije. Ovakvi ventilatori su jednostavni za upotrebu i ne zahtevaju arteficialno održavanje disajnog puta čime se ne samo dobija na jednostavnosti njihove primene, već se i izbegavaju sve poznate komplikacije kako same intubacije, tako i mehaničke ventilacije.<sup>6</sup>

### ***Ventilatori sa pozitivnim pritiskom***

Ovom vrstom ventilator ventiliraju se pluća pacijenta primenom pozitivnog pritiska u disajnim putevima, čime se postiže ekspanzija alveola tokom inspirijuma. Inspirijum je mehanički, dok je ekspirijum spontana radnja. Neophodno je arteficialno održavanje disajnog puta bilo intubacijom (oro-trachealna ili nazotrachealna) ili putem traheostomske kanile. Time se povećava rizik od nastanka komplikacija koje prate mehaničku ventilaciju i zahteva veći stepen stručne osposobljenosti medicinskog osoblja. Danas je sve prisutnija ekspanzija neinvazivne mehaničke ventilacije pozitivnim pritiskom baš iz razloga smanjenja pomenutih komplikacija.<sup>6</sup>

### ***Zaključak***

Mehanička ventilacija pluća predstavlja nužno zlo u svakodnevnom radu kliničara/intenziviste. Ova oblast medicine se mora dobro poznavati u svim svojim oblicima, a polaznu osnovu predstavlja poznavanje indikacija za otpočinjanje mehaničke ventilacije. Osnovna indikacija za mehaničku ventilaciju je respiratorna insuficijencija. Ventilatorna podrška mehaničkim ventilatorom je indikovana kada je spontana ventilacija neadekvatna za odražavanje života. Mehanička ventilacija nije lek za osnovnu bolest, već, u najboljem slučaju, predstavlja oblik podrške, koji daje vremena pacijentu da se odmori i povрати snagu, dok ne dođe do popravljavanja osnovnog stanja. Mehanička ventilacija daje značajno veći uspeh kada je započeta ranije i elektivno, nego pošto je osnovno stanje već uzrokovalo značajno urušavanje organskih sistema, pa i respiratornog.

### ***Literatura***

1. Mechanical ventilation: past lessons and the near future John J Marin Marini Critical Care 2013, 17(Suppl 1):S1
2. Respiratory Failure Ata Murat Kaynar, MD;

---

Chief Editor: Michael R Pinsky, MD, CM, FCCP, FCCM  
[emedicine.medscape.com/article/167981](http://emedicine.medscape.com/article/167981)

3. An Introduction to Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit Dr Fran O'Higgins, Consultant in Anaesthesia and Intensive Care , Bristol, UK

4. Ashfaq Hasan, Understanding Mechanical Ventilation © Springer-Verlag London Limited 2010

5. Marino PL: Principles of mechanical ventilation u Marino PL The ICU Book. Williams & Wilkins, 1998

6. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ: Critical care & Respiratory care u Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ Clinical anesthesiology, Lange Medical books/ McGraw-Hill: New York Chicago San Francisco, 2002

7. Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation. Intensive care med, 1994

Revijalni članak

MODOVI MEHANIČKE VENTILACIJE

MECHANICAL VENTILATION MODES

Dejan Marković<sup>1,2</sup>, Dragana Unić Stojanović<sup>3</sup>,  
Jasna Jevđić<sup>4,5</sup>, Dušanka Janjević<sup>6</sup>,  
Vladimir Dolina<sup>6</sup>, Radmilo Janković<sup>7,8</sup>

Dejan Marković<sup>1,2</sup>, Dragana Unić Stojanović<sup>3</sup>,  
Jasna Jevđić<sup>4,5</sup>, Dušanka Janjević<sup>6</sup>,  
Vladimir Dolina<sup>6</sup>, Radmilo Janković<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

<sup>3</sup> Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Institut za kardiova- skularne bolesti Dedinje, Beograd

<sup>4</sup> Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu

<sup>5</sup> Centar za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Kragujevac

<sup>6</sup> Služba za anesteziju, Klinika za bolesti uva, grla i nosa, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>7</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>8</sup> Centar za anesteziju i reanimatologiju Kliničkog centra Niš

<sup>1</sup> School of Medicine, Univesity of Belgrade

<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology and intensive therapy, Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje Belgrade

<sup>4</sup> Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

<sup>5</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center Kragujevac

<sup>6</sup> Department of Anesthesiology, Clinic for Ear, Nose and Throat, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>7</sup> School of Medicine, University of Niš

<sup>8</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center Niš

**Sažetak.** U poslednjih trideset godina značajno je povećan broj i kompleksnost modova mehaničke ventilacije. U ovom radu opisani su neki od najčešće korišćenih modova mehaničke ventilacije: kontrolisana mandatorna ventilacija (CMV), asistirana kontrolisana ventilacija (A/C), sinhrona intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV), BILEVEL mod ventilacije, PSV – pritiskom potpomognuta ventilacija, APRV – airway pressure release ventilation, CPAP- ventilacija kontinuiranim pozitivnim pritiskom, ASV – inteligentni mod ventilacije, PAV-proporcionalna asistirana ventilacija, VSV –volumenom podržana ventilacija, PRVC- pritiskom regulisana volumenom kontrolisana ventilacija, HFOV – visokofrekventna oscilatorna ventilacija i najnoviji mod ventilacije - NAVA – neurally adjusted ventilation assist mod.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, modovi ventilacije, mehanički respiratorni ciklus

**Summary.** There has been a dramatic increase in the number and complexity of ventilation modes over the last 30 years. In this paper several of these modes are reviewed: continuous mandatory ventilation(CMV), assist/control mode (A/C), synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV), BILEVEL mode of ventilation, PSV (pressure support ventilation), CPAP (continuous airway pressure release ventilation), ASV (adaptive support ventilation), PAV (proportional assisted ventilation), VSV (volume support ventilation), PRVC (pressure regulated volume controled ventilation), HFOV (high frequency oscillatory ventilation), and the newest mode of ventilation - NAVA (neurally adjusted ventilatory assist).

**Key words:** mechanical ventilation, modes of ventilation, respiratory cycle during mechanical ventilation

## Uvod

Mehanička ventilacija pluća može biti invazivna i neinvazivna. Invazivna ventilacija podrazumeva intubaciju bolesnika (ili prisustvo traheotomne kanile) i upotrebu ventilatora, dok neinvazivna ventilacija podrazumeva korišćenje specijalnih maski (za nos ili za usta i nos) koje dobro prijanjaju za lice bolesnika i korišćenje specijalnih aparata za neinvazivnu ventilaciju. Ventilatori novije generacije imaju mogućnost kako invazivne, tako i neinvazivne ventilacije.

### Mehanički respiratorni ciklus

Da bismo razumeli mehaničku ventilaciju pluća i modove mehaničke ventilacije potrebno je najpre razjasniti terminologiju kojom se opisuje jedan mehanički respiratorni ciklus.

Svaki mehanički respiratorni ciklus je determinisan varijablama. Postoje dve vrste varijabli: kontrolne i fazne varijable. U kontrolne varijable spadaju volumen, pritisak, protok i vreme. Samo jedna od njih može da se koristi da bi se odredio oblik mehaničkog disanja. Izabrana kontrolna varijabla predstavlja nezavisnu varijablu, dok ostale varijable postaju zavisne. U zavisnosti od toga koja od njih je izabrana da bude kontrolna varijabla, ventilatori se dele na ventilatore kontrolisane volumenom, pritiskom, protokom ili vremenom. Iako su i protok i vreme definisani kao kontrolne varijable, one se retko koriste, a najčešće se kao kontrolna varijabla koristi volumen ili pritisak (volumenom ili pritiskom kontrolisana ventilacija).

Fazne varijable određuju pojedine faze respiratornog ciklusa. Postoje četiri faze respiratornog ciklusa: promena iz ekspirijuma u inspirijum, inspirijum, promena iz inspirijuma u ekspirijum i ekspirijum. Za ove četiri faze respiratornog ciklusa odgovorne su četiri fazne varijable: trigger, limit, ciklovanje (završetak inspirijuma) i „baseline“ -varijabla koja određuje šta se dešava u toku ekspirijuma.

**Trigger** je mehanizam koji ventilator koristi da bi započeo inspirijum (tačnije završio ekspirijum i započeo inspirijum). Mehanički udisaj može biti isporučen kada je započet (trigerovan) od strane bolesnika ili nezavisno od napora bolesnika – kada udisaj započinje nakon određenog perioda vremena. Kao trigger mogu da se koriste volumen, protok

ili pritisak – kada ventilator registruje promenu volumena, protoka ili pritiska kao posledicu napora bolesnika da započne udisaj. Kao trigger može da se koristi i vreme kada ventilator započinje mehanički udisaj u zavisnosti od zadate frekvence i isporučuje se u pravilnim vremenskim intervalima nezavisno od napora bolesnika.

**Limit** – vrednost ove varijable nemože biti prekoračena u bilo kom trenutku u toku inspirijuma. Kao limit mogu da se koriste volumen, pritisak i protok, dok vreme ne može da bude limitirajuća varijabla.

**Ciklovanje** – promena iz inspirijuma u ekspirijum se naziva ciklovanje. Ventilatori koriste različite načine za ciklovanje:

**Volumen** – nakon što se isporuči zadati volumen, inspirijum prelazi u ekspirijum

**Vreme** – inspirijum prelazi u ekspirijum nakon isteka određenog inspiratornog vremena.

**Protok** – kada se protok smanji na 25% od maksimalnog inspiratornog protoka – inspirijum prelazi u ekspirijum.

**Pritisak** – inspirijum se završava i započinje ekspirijum kada se dostigne maksimalna vrednost pritiska (bez obzira da li je postignut volumen ili nije).

**„Baseline“ varijabla** – ova varijabla kontroliše kraj ekspirijuma. Kao „baseline“ varijabla najčešće se koristi pritisak. Pritisak na kraju ekspirijuma može biti nula (kada se naziva ZEEP – „zero end expiratory pressure“) ili da bude veći od nule kada se naziva PEEP – „positive end expiratory pressure“).

Pored terminologije koja opisuje mehanički respiratorni ciklus potrebno je razjasniti i terminologiju vezanu za pojedine vrste udisaja u toku mehaničke ventilacije.

**Mandatorni udisaj** – udisaj pod pozitivnim pritiskom koji je kontrolisan, trigerovan i ciklovan od strane ventilatora u odnosu na zadate parametre.

**Asistirani udisaj** – udisaj koji triguruje bolesnik, ali je kontrolisan i ciklovan od ventilatora. Kada nema triggera od strane bolesnika tada asistirani udisaj postaje identičan mandatornom udisaju.

**Podržani udisaj** – udisaj pod pozitivnim pritiskom koji je trigerovan i ciklovan od strane bolesnika, ali kontrolisan od ventilatora.

**Spontani udisaj** – udisaj pod negativnim pritiskom, trigerovan, ciklovan i kontrolisan od strane

bolesnika.

### ***Podela modova ventilacije***

Postoji veliki broj modova invazivne mehaničke ventilacije. Neki modovi su međusobno slični ili isti, ali se drugačije nazivaju u zavisnosti od proizvođača ventilatora, što može da dovede do konfuzije. Svi modovi, u zavisnosti od zastupljenosti spontanog disanja bolesnika, mogu se, najjednostavnije, podeliti u tri grupe: modovi kontrolisane mehaničke ventilacije (kada ventilator kontroliše svaki respiratorni ciklus, bez spontanog disanja bolesnika), modovi sinhronizovane mandatorne ventilacije (pored obaveznih respiratornih ciklusa koje generiše ventilator, bolesniku je omogućeno da diše spontano) i modovi spontane ventilacije (kada bolesnik diše spontano, uz podršku ventilatora, a bez respiratornih ciklusa koje generiše ventilator).

Lekar podešava nekoliko obaveznih parametara na ventilatoru da bi obezbedio adekvatnu ventilaciju bolesnika. Najčešće podešavani parametri su: disajni volumen (TV) ili pritisak, frekvencija disanja, frakcija kiseonika u udisajnoj smeši gasova ( $FiO_2$ ), pritisak u disajnim putevima, vrednost PEEP-a, vrednost PS (pressure support) i mod ventilacije.

U zavisnosti od toga koja kontrolna varijabla (volumen ili pritisak) reguliše respiratorni ciklus, modovi ventilacije se dele na<sup>1</sup>:

#### ***1) Volumenom ciljane modove ventilacije (volumen kontrolisana ventilacija):***

Npr. Volumenom kontrolisana - kontrolisana mandatorna ventilacija (VC CMV), volumenom kontrolisana asistirana kontrolisana mandatorna ventilacija (VC Ass/Control), volumenom kontrolisana - sinhrona intermitentna mandatorna ventilacija (VC SIMV)

#### ***2) Pritiskom ciljane modove ventilacije (pritiskom kontrolisana ventilacija):***

Npr. Pritiskom kontrolisana - asistirana kontrolisana ventilacija (PC Ass/Control), pritiskom kontrolisana - sinhrona intermitentna mandatorna ventilacija (PC SIMV), ventilacija pozitivnim pritiskom na dva različita nivoa pritiska (BiPAP), pritiskom podržana ventilacija (PS), proporcionalna asistirana ventilacija (PAV)...

#### ***3) Dvostruko kontrolisane modove ventilacije:***

Npr. Pritiskom regulisana volumenom kontrolisana ventilacija (PRVC), volumenom podržana ventilacija plus (VS+), volumenom kontrolisana

ventilacija plus (VC+), „adaptive support ventilation“ (ASV) ...

U odnosu na zastupljenost pojedinih modova u svakodnevnom radu, modovi mehaničke ventilacije mogu se dalje podeliti na konvencionalne (najčešće korišćene modove ventilacije) i novije modove ventilacije.

### ***Konvencionalni modovi ventilacije***

U konvencionalne, najčešće korišćene modove ventilacije, spadaju: kontinuirana (stalna) mandatorna (zadata) ventilacija (CMV), intermitentna (povremena) mandatorna ventilacija (IMV), sinhrona (sinhronizovana) intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV), „bilevel positive pressure ventilation“ (BiPAP), tj. ventilacija na dva različita nivoa pritiska, ventilacija uz primenu kontinuiranog pritiska (CPAP, continuous positive airway pressure) i pritiskom potpomognuta ventilacija (PSV, pressure support ventilation) koja predstavlja spontano disanje, uz podršku ventilatora. Uz različite modove ventilacije, može se dodati pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma (PEEP, positive end-expiratory pressure).

#### ***1 . Kontinuirana mandatorna ventilacija - Continuous mandatory ventilation (CMV)***

##### ***a) Kontrolisana mandatorna ventilacija (Controlled mandatory ventilation)***

Ovim modom ventilacije ventilator isporučuje bolesniku zadati disajni volumen (kod volumenom kontrolisane ventilacije) zatom frekvencom. Mandatorni (obavezni) respiratorni ciklusi nisu sinhronizovani sa eventualnim pokušajima bolesnika da napravi inspirijum, tako da je ovaj mod ventilacije pogodan za bolesnike koji nemaju pokušaje spontanog disanja. Ukoliko bolesnik diše spontano ventilator ne prepoznaje napore bolesnika pa dolazi do „sudaranja“ aparata i bolesnika. Ovaj mod ventilacije pripada istoriji i kod modernih ventilatora je zamenjen modom asistirane kontrolisane ventilacije.

##### ***b) Asistirana kontrolisana mandatorna ventilacija (Assist/Control mandatory ventilation)***

Ukoliko ne postoje naponi bolesnika da napravi inspirijum, ovaj mod ventilacije je potuno isti kao prethodni mod. Međutim, ako bolesnik pokuša da

napravi inspirijum i ventilator to prepozna, bolesniku se isporučuje zadati - mandatorni disajni volumen (kod volumenom kontrolisane ventilacije) sa svakim inspiratornim naporom bolesnika koji ventilator registruje. Dakle za razliku od prethodnog moda, ovde je sinhronizacija između ventilatora i bolesnika bolja. Bolesnik može da pokrene inspirijum – ali on neće biti spontan već je uvek kontrolisan od strane ventilatora (ventilator uvek – za svaki bolesnikov pokušaj obezbeđuje prethodno zadat disajni volumen), a bolesnik kontroliše disajnu frekvencu.<sup>2</sup> Ukoliko bolesnik prestane da diše, ventilator će isporučivati prethodno zadati disajni volumen frekvencom koja je zadata kao što je to slučaj kod kontrolisane mandatorne ventilacije.

Ovaj mod ventilacije se preporučuje nakon intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije. Osnovni nedostatak ovog moda je taj što ne dozvoljava bolesniku spontano disanje već samo započinjanje inspirijuma i kontrolu frekvence, što može da dovede do atrofije respiratorne muskulature.

## 2. *Intermitentna mandatorna ventilacija (IMV) i sinhrona intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV)*

Intermitentna mandatorna ventilacija (IMV) je mod ventilacije koji dozvoljava bolesniku spontano disanje volumenom i frekvencom koje kontroliše bolesnik, a povremeno – intermitentno (zadatom frekvencom) ventilator isporučuje bolesniku obavezne (mandatorne) respiratorne cikluse prethodno zadatog disajnog volumena (kod volumenom kontrolisane ventilacije). Ovi mandatorni respiratorni ciklusi su trigerovani vremenom i nisu sinhronizovani sa bolesnikovim disanjem, tako da inspirijum mandatornog ciklusa može da započne u bilo kojoj fazi spontane respiracije (npr u ekspirijumu, što može dovesti do diskomforta bolesnika). Ovaj mod se retko koristi, a mnogo korišćeniji mod u svakodnevnom radu je sinhrona intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV). Isto kao kod IMV, bolesnik kontroliše frekvencu i volumen spontanih respiracija, a ventilator povremeno (zadatom frekvencom), isporučuje obavezni (mandatorni) disajni volumen, ali tako da su mandatorni respiratorni ciklusi sinhronizovani sa spontanim disanjem bolesnika. Sinhronizacija se postiže takozvanim „vremenskim prozorom,“ što znači da ventilator, u vreme kada

treba da isporuči mandatorni ciklus, to čini tek kada registruje inspiratorni napor bolesnika (tako da mandatorni inspirijum ne može da započne asinhrono u toku spontanog ekspirijuma). Svaki spontani udisaj bolesnika van mandatornih udisaja može da bude potpomognut određenim pritiskom (PS). Ukoliko ventilator ne registruje bolesnikove pokušaje spontanih respiracija, onda se isporučuje zadati disajni volumen zadatom frekvencom kao u modu kontrolisane mandatorne ventilacije. Razlika između SIMV-a i A/C moda je u tome što bolesnik može da diše spontano između mandatornih udisaja. Mod SIMV se koristi u procesu odvikavanja od mehaničke ventilacije, a omogućavajući spontano disanje sprečava nastanak atrofije respiratornih mišića. Međutim, rezultati nekih studija su pokazali da je u procesu odvikavanja od mehaničke ventilacije inferiorniji u odnosu na BILEVEL i PSV - mod spontanog disanja.<sup>3,4</sup>

## 3. *„Bilevel positive pressure ventilation“ (BiPAP)*

„Bilevel“ mod ventilacije podrazumeva ventilaciju bolesnika pozitivnim pritiskom na dva različita nivoa pritiska. Kako je ovde pritisak kontrolna varijabla treba obratiti pažnju na isporučeni disajni volumen za zadate vrednosti pritiska u zavisnosti od komplikacije pluća i otpora u disajnim putevima. Ovaj mod ventilacije je potisnuo SIMV kao najkorišćeniji mod ventilacije zato što ne postoji rizik od nastanka barotraume, a sinhronizacija između bolesnika i ventilatora je bolja nego kod SIMV-a. Na ventilatoru se zadaju dva nivoa pritiska – inspiratorni pritisak u disajnim putevima IPAP („PEEP high“ - vrednosti pozitivnog pritiska u inspirijumu) i EPAP („PEEP low“ - vrednosti pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma), respiratorna frekvencija i vreme trajanja inspirijuma. Bolesniku je omogućeno spontano disanje na oba nivoa pritiska, frekvencom i volumenom koje bolesnik sam određuje. Respiratorni ciklusi koje generiše ventilator su sinhronizovani sa spontanim disanjem bolesnika. Ovaj mod ventilacije može da se kombinuje sa pritiskom podržanim (PSV) modom ventilacije, kada je svaki započeti spontani inspirijum podržan od strane ventilatora određenim zadatim pritiskom (PS) bilo na donjem ili gornjem pritisku. Ukoliko bolesnik prestane da diše, ventilacija se nastavlja kontrolisanim udisajima zadatom

frekvencom, i volumenom koji se ostvaruje u zavisnosti od podešenih pritiskaa (IPAP i EPAP). I ovaj mod ventilacije se koristi u procesu odvikavanja bolesnika od mehaničke ventilacije.

#### 4. PEEP i CPAP (positive endexpiratory pressure; continuous positive airway pressure)

PEEP – pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma nije mod ventilacije, već predstavlja jednu od četiri fazne varijable. Dodaje se različitim modovima ventilacije kako bi se popravila oksigenacija, sprečio nastanak atelektaza i smanjio disajni rad bolesnika potreban za ponovno otvaranje alveola.

CPAP (continuous positive airway pressure) je za razliku od PEEP-a, poseban mod ventilacije koji podrazumeva obavezno prisustvo spontanog disanja bolesnika. Dakle, bolesnik diše spontano na jednom - zadatom nivou pozitivnog pritiska, nema respiratornih ciklusa generisanih od ventilatora pa nema IPAP i EPAP kao kod BiPAP-a već samo jedna zadata vrednost kontinuiranog pozitivnog pritiska. Primenom CPAP-a popravljaju se razmena gasova, smanjuje se disajni rad bolesnika i potiskuje se tečnost iz plućnog intersticijuma. Primenom CPAP-a popravljaju se prevashodno oksigenacija bolesnika, ali se ne utiče na ventilaciju. Njegova primena može da bude invazivna uz pomoć ventilatora kod intubiranog bolesnika ili neinvazivna kod neintubiranih bolesnika. Neinvazivna primena CPAP-a je indikovana kod respiratorne slabosti blažeg stepena, postoperativnih atelektaza i kod hipoventilacionih sindroma a invazivna primena CPAP-a je indikovana kao mod za odvikavanje od mehaničke ventilacije. Uobičajene vrednosti podešavanja pritiska za CPAP su od 5-20 cm H<sub>2</sub>O.

#### 5. PSV (pressure support ventilation) – pritiskom potpomognuta ventilacija

PSV je jedan od modova spontanog disanja. To je bolesnikom trigerovan, pritiskom ciljan, protokom ciklovan mod ventilacije. Neophodno je prisustvo spontanog disanja (nema respiratornih ciklusa koje generiše ventilator), a ventilator podržava svaki inspiratorni napor bolesnika koji registruje određenim zadatim pozitivnim pritiskom. Podešava se samo nivo pritiska (PS) bez podešavanja frekvence

i disajnog volumena. Ovaj mod ventilacije je komforan za bolesnika i koristi se kao zaseban mod u procesu odvikavanja od mehaničke ventilacije ili kao podrška spontanom disanju kod drugih modova ventilacije (SIMV, Bilevel...) zato što smanjuje disajni rad neophodan za savladavanje otpora u endotrahealnom tubusu i sistemu creva ventilatora. Uobičajene vrednosti podešavanja ovog pritiska su između 5 i 30 cm H<sub>2</sub>O.

### Noviji modovi ventilacije

U novije modove ventilacije spadaju: APRV (airway pressure release ventilation), ASV (adaptive support ventilation), proporcionalna asistirana ventilacija (PAV), volumenom podržana ventilacija (VSV, volume support ventilation), pritiskom regulisana volumenom kontrolisana ventilacija (PRVC, pressure regulated volume control), visoko frekventna oscilatorna ventilacija (HFOV, high frequency oscillatory ventilation) i najnoviji mod, baziran na registrovanju aktivnosti dijafragme, tzv. NAVA (neurally adjusted ventilatory assist) .

#### 1. APRV (airway pressure release ventilation)

Ovaj mod ventilacije po svom obliku je blizak sa BILEVEL modom ventilacije, a u isto vreme najviše liči na CPAP. Naime, bolesnik diše spontano na zadatoj vrednosti gornjeg PEEP – a (što je ustvari CPAP od oko 20-25 cm H<sub>2</sub>O), a samo na kratko (u trajanju od 0,4 sekunde) ventilator otpusti konstantni pritisak tako da on pada na nultu vrednost i odmah zatim se vraća na nivo gornjeg pritiska kada bolesnik nastavlja da diše kao na CPAP-u. Ovo otpuštanje pritiska služi za bolju eliminaciju ugljen-dioksida, tako da za ovaj mod ventilacije možemo da kažemo da je poboljšani CPAP. Odnos inspirijuma i ekspirijuma kod ovog moda ventilacije je veći od 10:1. Prednosti ovog moda ventilacije su: niži pritisak u disajnim putevima, minimalan efekat na kardiovaskularni system i smanjena potreba za sedacijom bolesnika. Ovaj mod je preporučan mod za ventilaciju traumatizovanih bolesnika sa ARDS-om. APRV mod ventilacije je kontraindikovana kod bolesnika sa hroničnom obstruktivnom bolešću pluća i kod bolesnika sa prisutnom bronhopleuralnom fistulom.

## 2. ASV (*adaptive support ventilation*)- *inteligentni mod ventilacije*

ASV mod ventilacije je idealan za korišćenje na onim odelenjima gde ne postoji dovoljno obučenog kadra za mehaničku ventilaciju. Na ventilatoru je potrebno podesiti samo nekoliko parametara, a dalje podešavanje parametara ventilacije vrši sam ventilator. Potrebno je da se unesu: visina bolesnika (ventilator preračunava idealnu telesnu masu), pol bolesnika,  $FiO_2$ , PEEP i procenat minutne ventilacije bolesnika (100% ili više kod npr septičnog bolesnika). Ventilator uz pomoć softvera preračunava optimalnu minutnu ventilaciju na osnovu idealne telesne mase, zatim vrši nekoliko test udisaja, procenjuje mrtvi prostor i određuje optimalnu disajnu frekvencu ako nema bolesnikovih pokušaja disanja. Željeni disajni volumen se dostiže APC (*adaptive pressure control*) modom – to znači da se dostiže zadati minimalni disajni volumen kontrolisanjem pritiska. Ventilator sve vreme vrši monitoring nad respiratornim karakteristikama bolesnika i podešava parametre u odnosu na aktuelne potrebe.

## 3. PAV – *proporcionalna asistirana ventilacija*

PAV je mod spontanog disanja, sličan PS (isto je udisaj bolesnika potpomognut određenim pritiskom) ali osnovna razlika je u tome što je PAV dinamički mod ventilacije. Kod PS svaki inspiratorni napor bolesnika koji registruje ventilator podržan je određenim - zadatim pritiskom (PS) koji je uvek konstantan. Kod PAV softver ventilatora u kratkim vremenskim intervalima procenjuje komplijansu pluća i otpor u disajnim putevima, izračunava ukupni disajni rad, disajni rad bolesnika i određuje nivo pomoći spontanim udisajima tako da disajni rad bolesnika uvek bude u optimalnim granicama. Ovaj vid ventilacije je proporcionalan disajnim naporima bolesnika – veći disajni napor - veća podrška (kako bi disajni rad bolesnika ostao u granicama normale) za razliku od PS gde za različite disajne napore bolesnika uvek sledi podrška konstantnim pritiskom. U podešavanjima na ventilatoru unose se dijametar endotrahealnog tubusa i idealna telesna masa bolesnika i određuje procenat potrebne asistencije-pomoći bolesniku (od 5% - 95%) a na

displeju ventilatora se može pratiti veličina disajnog rada u realnom vremenu. Ovaj mod ventilacije je izuzetno komforan za bolesnika, odlično je sinhronizovan sa bolesnikom i preporučuje se u procesu odvikavanja od mehaničke ventilacije.<sup>5</sup>

## 4. VSV –(*Volume support ventilation*) – *Volumenom podržana ventilacija*

Ovaj mod ventilacije je dvostruko kontrolisan. Kako bi se kod pritiskom podržane ventilacije (PSV) isporučio minimalno zagarantovani disajni volumen, ventilator započinje sa test udisajem kojim se određuje komplijansa pluća, a nakon toga određuje se nivo podrške pritiskom (povećavajući za po 3 cm H<sub>2</sub>O) da bi se isporučio zadati disajni volumen.

## 5. PRVC – (*Pressure regulated volume control*) – *pritiskom regulisana volumenom kontrolisana ventilacija*

Mod sličan VSV modu, ventilator započinje inicijalni udisaj kako bi izmerio komplijansu pluća, a zatim nastavlja pritiskom kontrolisano disanje postepenim povećanjem pritiska sve dok se ne isporuču zagarantovan – zadat disajni volumen. Na ovaj način se izbegava opasnost od nastanka barotraume sa jedne strane i nastanka hipoventilacije i malog disajnog volumena sa druge strane.

## 6. HFOV-(*High frequency oscillatory ventilation*) – *Visoko frekventna oscilatorna ventilacija*

Ovaj mod ventilacije podrazumeva upotrebu specijalnih ventilatora koji mogu da isporuče veoma veliku disajnu frekvencu. Koristi se u pedijatriji ali može da se koristi i kod odraslih kod refraktarne hipoksemije kada su drugi modovi ventilacije neuspešni.<sup>6,7</sup> Pri velikoj disajnoj frekvenci disajni volumen je mali, manji od mrtvog prostora. Cilj ovakvog načina ventilacije je da se pluća drže „otvorenim“ kako bi se ventilacija održala difuzijom gasova. Od komplikacija kod HFOV najopasniji je nastanak pneumotoraksa i respiratorne acidoze. Ovaj vid ventilacije zahteva sediranog i relaksiranog bolesnika.



### 7. NAVA – *Neurally adjusted ventilatory assist*

NAVA je mod ventilacije budućnosti. Baziran je na registrowanju aktivnosti dijafragme (preko elektrode plasirane u jednjak) kako bi se što bolje sinhronizovao rad ventilatora sa disajnim naporima bolesnika uključujući i varijabilnost između spontanijh udisaja bolesnika koji su karakteristični pri normalnom disanju.<sup>8</sup>

### **Zaključak**

Savršen mod mehaničke ventilacije ne postoji. Na raspolaganju je veliki broj modova ventilacije, a dobro poznavanje karakteristika svakog od njih omogućuje izbor najoptimalnijeg moda za datog bolesnika, u zavisnosti od njegovih aktuelnih potreba i prisutnog komorbiditeta.

### **Literatura**

1. Ashfaq H. Understanding Mechanical Ventilation. A Practical Handbook. Second Ed. Springer-Verlag London Limited 2010;71-110.
2. Hala H, Hisham I, Yehia K, Ezzat A. Ventilation and ventilators in the ICU: What every intensivist must know. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2006;17: 77–83.
3. Brochard L, Rauss A, Benito S, Conti G, Mancebo J, Rekić N, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4): 896–903.
4. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alia I, Solsona JF, Valverde I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332(6):345–50.
5. Younes M, Puddy A, Roberts D, Light RB, Quesada A, Taylor K, et al. Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):121–129.
6. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome—a pilot study. *Crit Care Med* 1997;25(6):937–47.
7. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(7):1360–9.
8. Navalesi P, Costa R. New modes of mechanical ventilation: proportional assist ventilation, neurally adjusted ventilatory assist, and fractal ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(1):51–8.



## Revijalni članak

## OSNOVNI I PROŠIRENI MONITORING BOLESNIKA ZA VREME MEHANIČKE VENTILACIJE PLUĆA

Radmilo Janković<sup>1,2</sup>, Ivana Zdravković<sup>3</sup>,  
Biljana Stošić<sup>1,2</sup>, Saša Ignjatijević<sup>4</sup>,  
Dejan Marković<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Niš

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>3</sup> Služba za anesteziju i reanimaciju, Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“, Beograd

<sup>4</sup> Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš

<sup>5</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>6</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

## BASIC AND ADVANCED MONITORING OF MECHANICALLY VENTILATED PATIENT

Radmilo Janković<sup>1,2</sup>, Ivana Zdravković<sup>3</sup>,  
Biljana Stošić<sup>1,2</sup>, Saša Ignjatijević<sup>4</sup>,  
Dejan Marković<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Niš

<sup>2</sup> School of Medicine, University of Niš

<sup>3</sup> Department of Anesthesia and Reanimation, Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Belgrade

<sup>4</sup> Department of Emergency Medical Treatment Niš

<sup>5</sup> School of Medicine, University of Belgrade

<sup>6</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** Konsenzus grupa američkog udruženja respiratorne nege (American Association for Respiratory Care Consensus Group) objavila je konkretne preporuke za standardan monitoring pacijenata na mehaničkoj ventilaciji još 1992 godine. Iako su od tada razvijene mnoge nove tehnike i ušli su u upotrebu mnogi uređaji novije generacije, posebni standardi vezani za monitoring nisu ažurirani. Hemodinamski monitoring se mora posmatrati kao deo standardnog monitoringa kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Gasne analize su takođe od ključnog značaja za evaluaciju kritično obolelih i predstavljaju deo bazičnog respiratornog monitoringa koji pokazuje efikasnost mehaničke ventilacije. Monitoring mehaničke ventilacije podrazumeva praćenje i podešavanje parametara ventilatora i njegovih funkcija i praćenje pacijent-ventilator interakcije. Ovo je veoma složen zadatak i uključuje veliki broj informacija iz različitih senzora i izvora, koje moraju biti integrisane sa informacijama svih okolnih monitora. Moderni ventilatori obezbeđuju ogroman broj informacija i razumevanje svake pojedinačno kao i njihovog prioriteta je od fundamentalnog značaja. Napredne “imaging” tehnike, poput ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije i tomografije električnom impedancijom su od nedavno postale neraskidiv deo terapije pacijenata na mehaničkoj ventilaciji.

**Summary.** Consensus Group of the American Association of Respiratory Care has published specific recommendations for standard monitoring of patients on mechanical ventilation even in 1992. Although since then developed many new techniques and went into use many devices of new generation, specific standards related to monitoring are not updated. Hemodynamic monitoring must be seen as part of the standard monitoring in patients on mechanical ventilation. Blood gas analysis are also crucial for the evaluation of critically ill patients and are part of the basic respiratory monitoring which indicates the efficiency of mechanical ventilation. Monitoring of mechanical ventilation involves monitoring and parameter setting the fan and its functions and monitoring patient - ventilator interaction. This is a very complex task, and involves a large amount of information from a variety of sensors and sources, which must be integrated with information of the surrounding of the monitor. Modern ventilators provide a huge amount of information and understanding of each individual and their priority is of fundamental importance. Advanced “imaging” techniques, such as ultrasound, computed tomography and electrical tomography impedance have recently become an indelible part of the treatment of patients on mechanical ventilation.

*Ključna poruka je da monitoring ne bi trebalo posmatrati kao očitavanje vrednosti jednog parametra, već kao analizu trendova i promena uz integraciju informacija koje dolaze iz drugih izvora, a sve u intergalnoj interpretaciji sa kliničkim znanjem i procenjivanjem.*

**Ključne reči:** monitoring, respiratorna funkcija, mehanička ventilacija, bezbednost pacijenata

*The key message is that monitoring should not be seen as reading the value of a parameter, but as an analysis of trends and changes in the integration of information coming from other sources, and all the integral interpretation of clinical knowledge and assessment.*

**Key words:** monitoring, respiratory function, mechanical ventilation, patient safety

## Uvod

Smernice za monitoring tokom anestezije su prvi put objavljene od strane Ajhorna (Eichhorn) i saradnika 1986. godine, kada su i prihvaćene kao zvaničan vodič na Harvardskom univerzitetu<sup>1</sup>. Od tada su publikovani mnogi radovi sa ciljem da predlože i standardizuju najbolji nivo monitoringa koji omogućuje najveću bezbednost pacijenata i lekara. Konsenzus grupa američkog udruženja respiratorne nege (American Association for Respiratory Care Consensus Group) objavila je preporuke za standardan monitoring pacijenata na mehaničkoj ventilaciji 1992 godine<sup>2</sup>. Iako su od tada razvijene mnoge nove tehnike i ušli u upotrebu mnogi uređaji novije generacije, posebni standardi vezani za monitoring nisu ažurirani.

Više je razloga zbog kojih izvođenje mehaničke ventilacije (MV) predstavlja krucijalni deo terapije kod kritično obolelih pacijenata. Kod pacijenata kod kojih je respiratorni sistem inicijalno zdrav (i koji zahtevaju MV zbog drugih poremećaja) trebalo bi primeniti MV koja je "konzervativna" i što je moguće bliža samoj fiziologiji pluća. Sa druge strane, respiratorna insuficijencija može biti vodeći ili propratni uzrok bolesti i u tom slučaju je neophodno pažljivo prilagoditi MV potrebama pacijenta, patofiziološkim promenama i vrednostima gasnih analiza, vodeći računa o održavanju homeostaze i izbegavajući ventilatorom indukovanu povredu pluća (ventilator induced lung injury -VILI). Između ova dva entiteta leži čitav niz mogućih događaja praćen konstantnom interakcijom između organa i njihovih funkcija i zbog toga je monitoring kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji od ogromnog značaja.

## Hemodinamski monitoring

Između ventilacije i kardiovaskularnog sistema postoji bliska i neraskidiva povezanost, što se naročito viđa kod kritično obolelih pacijenata gde postojanje srčane slabosti (kao komorbiditeta), hipervolemija, šoka, vazoplegije indukovane sepsom može rezultovati abnormalnim hemodinamskim odgovorom na MV. Na primer, pozitivan krajnji ekspiratorni pritisak (Positive End Expiratory Pressure -PEEP) tokom MV ili rikrutmant (recruitment) manevar (sa PEEP-om ili kontinuiranim pozitivnim vazдушnim pritiskom Continuous Positive Airway Pressure – CPAP), povećavaju intratorakalni pritisak i mogu uzrokovati tešku hipotenziju i kompenzatornu tahikardiju zbog redukovanog priliva venske krvi u srce.

Kao rezultat ovih interakcija, hemodinamski monitoring se mora posmatrati kao deo standardnog monitoringa kod pacijenata na MV. Invazivno merenje arterijskog krvnog pritiska (Invasive Blood Pressure-IBP) verifikuje kontinuirane (bit to bit) vrednosti pritiska i predstavlja prvu liniju monitoringa zajedno sa EKG-om. Invazivnim merenjem pritiska dobijaju se značajne informacije o hemodinamskom statusu pacijenta. Iznenađujuće povećanje vrednosti sistolnog pritiska može reflektovati postojanje hiperkapnije, a varijacije vrednosti sistolnog pritiska između inspiracije (više vrednosti) i ekspiracije (niže vrednosti) predstavljaju indeks za procenu popunjenosti pacijenta. Veće varijacije, naročito kod pacijenata na MV, predstavljaju indikaciju za intenzivnu nadoknadu tečnosti<sup>3</sup>. U isto vreme, izuzetno velike varijacije u vrednostima sistolnog pritiska ukazuju na potrebu ponovnog podešavanja ventilatora i smanjenja intratorakalnog vazdušnog pritiska<sup>4</sup>. Ovim zapažanjem se sugerise, kao generalno pravilo, da svako izolovano merenje hemodinamskih varijabli tokom spontanog disajnog ciklusa ili ciklusa na MV, treba vršiti na kraju ekspirijuma kada su intratorakalni pritisci niži.

Značane informacije o hemodinamskom statusu pacijenata se mogu dobiti merenjem centralnog venskog pritiska (CVP) kao i korišćenjem plućnog arteriskog katetera (PAK). Prilikom interpretacije vrednosti pritiska dobijenih plasiranjem CVK i PAK treba biti obazriv zbog postojanja mogućnosti tehničke greške, pa samim tim i pogrešnog tumačenja rezultata (loše postavljena dubina vrha CVK ili loše baždarenje transdjusera kod PAK), a takođe njihova preciznost limitirana je kod postojanja pridruženih srčanih (valvularne mane, aritmije) ili plućnih bolesti (plućna hipertenzija)<sup>5</sup>.

Drugu liniju monitoringa predstavlja praćenje minutnog volumena srca (cardiac output), izračunavanje sistemskog vaskularnog otpora, mogućnost kontinuiranog praćenja centralnog zasićenja kiseonikom (mešana venska krv) i parcijalnih pritiska gasova kao i praćenje periferne oksigenacije kroz odnos dotoka kiseonika tkivima i njegove utilizacije ( $VO_2/DO_2$ )<sup>6</sup>.

Novije generacije PAK omogućavaju, sem uzorkovanja krvi iz distalnog lumena za analize mešane venske krvi, inkorporaciju spektrofotometrijskih senzora za kontinuirano merenje zasićenja mešane venske krvi kiseonikom. Ovom metodom je dokazano da saturacija mešane venske krvi ne zavisi samo od parametara MV, već i od kardiocirkulatornog statusa pacijenta i volumena cirkulišuće tečnosti u vaskularnom koritu<sup>7</sup>. Globalan učinak ovakvog pristupa je ostao kontroverzan uprkos nedavno objavljenim obećavajućim rezultatima (Tabela 1)<sup>8</sup>.

Ehokardiografija, transtorakalna kao i transezofagealna, su izuzetno korisne u otkrivanju globalne i segmentne diskinezije miokarda ili abnormalnog rastezanja transvalvularnih struktura, uzrokovanih promenama u intratorakalnim pritiscima. Takođe, ehokardiografija omogućava procenu dimenzija srčanih šupljina, te se na taj način dobijaju indirektno informacije o volumenskom statusu pacijenta, a ovim načinom zasigurno se može izračunati i precizna vrednost minutnog volumena srca<sup>9</sup>.

Balans tečnosti predstavlja specifično polje u okviru kojeg hemodinamski monitoring postaje integralni deo respiratornog monitoringa. Glavni izazov kod kritično obolelih pacijenata je postizanje adekvatnog balansa tečnosti, neophodnog sa jedne strane za normalno funkcionisanje kardiovaskularnog sistema, dok bi sa druge strane svakako trebalo izbeći prekomerno opterećenje volumenom kod pacijenata sa oštećenjem pluća i propratnim kardiogenim edemom<sup>10</sup>. Savremeni koncept merenja tečnosti u plućima (lung water) je limitirao značaj CVP i primenu PAK<sup>11</sup>. Prvi pokušaji implementacije ovih merenja bili su zasnovani na principu dilucije, dok noviji uređaji (npr. PiCCO<sup>®</sup>) omogućavaju merenje intratorakalnog volumena krvi (Intrathoracic Blood volume-ITBV) i ekstravaskularnog indeksa vode u plućima (Extravascular Lung Water Index-ELWI) jednostavnom modifikacijom termodilucione tehnike.

Tabela 1. Faktori koji utiču na zasićenje mešane venske krvi kiseonikom

Saturacija mešane venske krvi ( $SvO_2$ )			
Faktori povećanja		Faktori smanjenja	
↑ $O_2$ dotok	↓ $O_2$ utilizacija	↓ $O_2$ dotok	↑ $O_2$ utilizacija
↑ $PaO_2$	Hipotermia	↓ $PaO_2$	Stres
↑ Hemoglobin		↓ Hemoglobin	Bol
↑ Cardiac Output		↓ Cardiac Output	Tireotoksikoza
			Temperatura
			Drhtavica

## Gasne analize krvi

Gasne analize (Blood gases analysis-BGA) su od krucijalnog značaja za evaluaciju kritično obolelih i predstavljaju deo bazičnog respiratornog monitoringa koji pokazuje efikasnost MV iskazanu kroz vrednosti gasne razmene ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ), vrednosti pH i baznog ekcesa. Savremeni gasni analizatori uspešno procenjuju efikasnost perfuzije merenjem nivoa laktata u krvi i saturacije hemoglobina kiseonikom ( $\text{SaO}_2$ ).

Arterijske BGA omogućavaju proračunavanje odnosa  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  koji je dobar pokazatelj težine oštećenja pluća<sup>12</sup>. BGA obezbeđuju merenje razlike (diference) alveolarno-arterijskog parcijalnog pritiska kiseonika ( $A-a\text{DO}_2$ ), ukazujući (diferencijalno dijagnostički) da li je hipoksije nastala zbog alveolarnog oštećenja ( $< 20 \text{ mmHg}$ ) ili zbog poremećenog ventilaciono-perfuzionog odnosa ili šanta ( $> 20 \text{ mmHg}$ )<sup>13</sup>.

$\text{PaCO}_2$  daje korisne informacije o adekvatnosti minutne ventilacije, što u eri protektivnih strategija ventilacije (koje su bazirane na redukciji disajnog volumena na  $6 \text{ ml/kg}$  telesne težine) ima jako limitiranu važnost.  $\text{PaCO}_2$  ima ključni značaj za praćenje permisivne hiperkapnije i uspostavljanja limita tolerancije u slučaju primene naprednih strategija MV kakva je inverzna ventilacija (Inverse Ratio Ventilation) ili APRV<sup>14, 15</sup>.

Saturacija hemoglobina kiseonikom ( $\text{SaO}_2$ ) je sledeći bitan parametar, i mora se voditi računa da li je njegova vrednost dobijena oksimetrijom ili izvedena iz vrednosti  $\text{PaO}_2$  i količine hemoglobina. U ovom drugom slučaju preciznost je manja i mogu se dobiti obmanjujući podaci<sup>16</sup>.

Venskim BGA se dobija znatno manje informacija o adekvatnosti MV u odnosu na analize arterijske krvi, ali su one jako korisne za procenu ekstrakcije kiseonika od strane perifernih organa, naročito usled nemogućnosti ili odsustvu tehničkih uslova za plasiranje PAK koji omogućava praćenje kontinuirane saturacije centralne venske krvi.

Kontinuirano praćenje BGA obezbeđuje vredne informacije o promenama parametara MV unutar 5 do 10 minuta kod 80-90% pacijenata<sup>17</sup>, dok su konvencionalne BGA tehnike podložne tehničkim i proceduralnim greškama.

Uprkos činjenici da su gasne analize daleko najčešće izvođeni testovi u jedinicama intenzivnog lečenja (prosečno 4.8 BGA po pacijentu dne-

vno<sup>18</sup>), opisani su mnogi neželjeni efekti same procedure (povećan gubitak krvi kod pacijenta, infekcija, akcidentalna vazdušne embolije, tromboembolijske komplikacije). Mogućnost nastupanja tehničkih grešaka (propusti u ubacivanju svih vrednosti u kalkulator, poput vrednosti telesne temperature, prisustva zaostalog vazduha u špricu, viška heparina i različitih vidova grešaka prilikom kalibracije) takođe je realna i relativno česta.

Sa druge strane, veoma interesantne mogućnosti pružaju specijalizovani uređaji koji koriste aktivne biosenzore inkorporirane u različite tehnologije merenja (polarografiji, elektro-hemiji, fluorescenci) koji, plasirani kroz arterijsku liniju, omogućavaju kontinuirano praćenje glavnih parametara BGA sa svakim otkucajem srca. Ovakvi uređaji su veoma skupi i nažalost nisu rutinski dostupni. Predstavljaju vrh moderne tehnologije omogućavajući veoma precizna podešavanja ventilatora, uz idealni PEEP, niži disajni volumen i ranu detekciju metaboličkih promena kao odgovor na MV, uz značajno smanjen rizik od nastanka infekcija<sup>19</sup>.

Od posebne važnosti je činjenica/preporuka da BGA ne bi trebalo raditi rutinski i zasigurno ih ne bi trebalo raditi nakon svake promene podešavanja parametara MV. Odluka uvek mora biti zasnovana (i kasnije interpretirana) na osnovu kliničkog zapažanja i procene. Kao i kod svakog drugog monitoringa, neophodno je pratiti trend. Interpretacija pojedinačnih BGA u odsustvu praćenja trenda često nas može usmeriti na pogrešan zaključak<sup>20</sup>.

## Bazični respiratorni monitoring

Pulsna oksimetrija (PO) je dobro poznata tehnologija i danas nezaobilazni deo rutinskog monitoringa. Tehnologija PO bazira se na tehnici spektro-fotometrijskog detektovanja zasićenja hemoglobina kiseonikom (zahvaljujući različitoj absorpciji infracrvenih zraka od strane zasićenog i nezasićenog hemoglobina). U poređenju sa BGA, pulsna oksimetrija obezbeđuje informaciju o neposrednom statusu oksigenacije. Ipak, niske vrednosti saturacije su često kasni znak hipoksemije pacijenta. Zbog toga, ali i zbog dobro poznatih tehničkih ograničenja, PO nije najpouzdaniji parametar za praćenje oksigenacije<sup>16</sup>. Na vrednost saturacije mogu uticati mnogi tehnički detalji, poput, interferencija sa svetlošću iz spoljašnjeg prostora, zatim boja koža ili pigmenti kože, pomeranje paci-

jenta, vazokonstrikcija ili slaba perfuzija, postojanje dis-hemoglobinemija, kao i prisustvo svih ostalih faktora koji pomeraju krivu disocijacije hemoglobina u desno. Bez obzira na sva tehnička ograničenja, najčešće greške se ipak prave prilikom interpretiranja rezultata. Različite studije pokazuju da, uprkos stalnom korišćenju pulsne oksimetrije, i dalje postoje ozbiljne greške u tumačenju rezultata<sup>16, 21</sup>, dok nijedna studija do sada nije pokazala protektivni uticaj korišćenja pulsne oksimetrije na ishod bolesti, čak ni na velikom broju pacijenata<sup>16</sup>.

Skorašnja studija Neselera (Nessler) i saradnika ukazuje da kod pacijenata u šoku, noviji senzori koji se aplikuju na čelo pacijenta, pokazuju mnogo preciznije vrednosti u poređenju sa standardnim sensorima za prst, dok je procenat tehničkih grešaka gotovo zanemarljiv<sup>22</sup>.

**Kapnometrija i kapnografija** predstavljaju tehnike merenja i/ili grafičkog prikaza količine ugljen dioksida. Obe tehnike su izuzetno značajne za monitoring pacijenata na MV. Osnovni princip rada ovih monitora je infracrvena spektroskopija gasnog uzorka. Uzorak se može kolektovati bilo iz respiratornog kruga (infracrveni senzor je krugu mainstream) ili preko senzora koji se nalazi daleko od respiratornog kruga, ali se mali uzorci izdahnutih gasova aspiriraju ka senzoru i natrag (sidestream). Obećavajuću perspektivu ima sidestream pristup uz pomoć Microstream<sup>®</sup> tehnologije koji omogućava veliku redukciju volumena uzoraka gasa<sup>23</sup>.

U osnovi, i kapnometrija i kapnografija predstavljaju suverenu metodu potvrde endotrahealne pozicije tubusa, ukazuju na potencijalnu katastrofalnu slučajnu dekonekciju tubusa od aparata, ali mogu ukazati i na okluziju tubusa. Kapnografska analiza, odnosno praćenje trenda izdahnutog CO<sub>2</sub>, takođe može biti korisna u ranoj detekciji bronhospazma, limitacije ekspirijuma (pojava povećanog nagiba krive u trećoj fazi), parcijalne okluzije tubusa ili pak knikovanja tubusa.<sup>24, 25</sup>

Kontinuirano praćenje izdahnutog CO<sub>2</sub> (breath-to-breath) pogodno je za procenu efikasnosti minutne ventilacije i broja respiracija, a pri tom je, kao manje invazivna tehnika, adekvatna za pacijente sa spontanom disanjem. (Tabela 2)

Hipotetički, vrednosti EtCO<sub>2</sub> mogu zameniti praćenje PaCO<sub>2</sub> iz gasnih analiza krvi. Međutim, slično ograničenoj upotrebi SpO<sub>2</sub> kao supstitucije PaO<sub>2</sub> iz BGA, tako i ova opcija ostaje slabo izvodljiva u kliničkoj praksi. Mnogi faktori mogu povećati merljivu razliku između EtCO<sub>2</sub> i PaCO<sub>2</sub>, koja uobičajno ne iznosi više od 5 mmHg. Takav je slučaj kod plućne hipoperfuzije, plućne embolije, visokih vrednosti PEEP-a, ARDS-a, emfizema, hipotenzije. Kod pušača ova razlika je obično i viša. Dakle, uzimajući u obzir sve to, ekspiratorni CO<sub>2</sub> može ukazati na postojanje šanta, plućnu emboliju, a indirektno se ovom tehnikom može meriti minutni volumen srca. U ovom poslednjem slučaju, tehnika volumetrijske kapnografije parcijalnog CO<sub>2</sub> doz-

Tabela 2. Interpretacija kapnografskih rezultata

Pad EtCO <sub>2</sub>	Skok EtCO <sub>2</sub>
<p><i>Nagli pad</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curenje gasa, dekonekcija u sistemu</li> <li>• Curenje pored kafa tubusa</li> <li>• Okluzija ili kinking linije za uzorkovanje gasa</li> <li>• Plućna embolija</li> <li>• Teška hipotenzija</li> <li>• Cardiac arrest</li> <li>• Hiperventilacija</li> </ul>	<p><i>Nagli skok</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertenzija</li> <li>• Distrektualna reperfuzija</li> <li>• Otpuštanje kleme sa velikih krvnih sudova</li> <li>• Infuzija bikarbonata</li> <li>• Drhtavica</li> </ul>
<p><i>Postepen pad</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postepena hiperventilacija</li> <li>• Smanjena potrošnja kiseonika (hipotermija)</li> <li>• Plućna hipoperfuzija</li> </ul>	<p><i>Postepen rast</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoventilacija</li> <li>• Istrošenost absorbera za CO<sub>2</sub></li> <li>• Laparoskopija</li> <li>• Povećana produkcija CO<sub>2</sub> (hipertermija)</li> </ul>

voljava monitoru ( $\text{NiCO}_2^*$ ) da izračunava minutni volumen srca (cardiac output) skoro za svaki udah prema Fokovoj (Fick) formuli<sup>16</sup>. U svakom slučaju, vrednosti  $\text{EtCO}_2$  dobijene iz kapnometrije/kapnografije ne bi trebalo posmatrati kao adekvatnu zamenu za vrednost  $\text{PaCO}_2$  osim u nekim idealnim uslovima (nakon ponavljanih merenja i upoređivanja i kod stabilnih pacijenata).

Novije tehnike opisuju čak i transkutano detektovanje  $\text{PaCO}_2$  ( $\text{PtcCO}_2$ ). Metoda je bazirana na upotrebi polarografske Klarkove (Clark) elektrode, a specijalizovani senzor se plasira na adekvatno vaskularizovan deo kože, poput ušne školjke<sup>26</sup>.

Kod stabilnih pacijenata, transkutanom tehnikom može se takođe indirektno detektovati i meriti  $\text{PaO}_2$ , ali ova opcija zahteva značajnu hemodinamsku stabilnost. Na kraju, glavna prednost transkutane tehnike predstavlja detektovanje i praćenje trenda  $\text{CO}_2$  kod pacijenata koji spontano dišu, na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji, uključujući i one koji se odvikavaju od MV.<sup>16, 27</sup> Poslednje studije impliciraju prednosti upotrebe volumetrijske kapnografije u praćenju vrednosti mrtvog prostora i efikasnosti recruitment manevra.<sup>28</sup>

Druga tehnika, bazirana na indirektnoj proceni  $\text{CO}_2$  je merenje gastričnog tonusa radi obezbeđivanja informacija o tkivnoj perfuziji i oksigenaciji kod kritično obolelih.<sup>29</sup> Osnovni princip se sastoji u činjenici da smanjena perfuzija gastrointestinalnog trakta rezultuje povećanjem regionalnog  $\text{CO}_2$  ( $\text{PrCO}_2$ ) i posledičnim smanjenjem intramukoznog pH (pHi). Specijalizovana gastrična sonda koja na svom kraju ima balon napunjen fiziološkim rastvorom i namenski senzor, se koristi za registrovanje pHi i pruža informacije o perfuzionom statusu sa zanimljivim implikacijama na prognozu i ishod bolesti. Sličan princip, samo manje invazivan, je usvojen za registrovanje sublingvalnog  $\text{PCO}_2$ , za koji je dokazano da dosta dobro korelira sa gastričnim intramukoznim  $\text{CO}_2$ .<sup>30</sup>

### **Monitoring mehaničke ventilacije**

Monitoring MV podrazumeva praćenje i podešavanja parametara ventilatora i njegovih funkcija (uključujući i alarme) i praćenje pacijent-ventilator interakcije. Ovo je veoma složen zadatak, i uključuje veliki broj informacija iz različitih senzora i izvora, koje moraju biti integrisane sa informacijama svih okolnih monitora. Moderni ventilatori

obezbeđuju ogroman broj informacija i razumevanje svake pojedinačno, kao i njihovog prioriteta, je od fundamentalnog značaja.

Praćenje ovih parametara, uz postavljanje vidljivih ili zvučnih alarma, značajno povećava bezbednost pacijenta.

Kao generalno pravilo, monitoring "spirometrije" je baziran na različitim tehnologijama, kakvi su primena ultrazvuka, mehaničke spirometrije uz primenu različitih elektronskih senzora. Ovo sve zapravo predstavlja skup zadatih parametara i povratnih informacija koje prima kompjuter ventilatora proveravajući na taj način korektnost isporučениh gasova i adekvatnost razmene gasova u odnosu na zadate parametre. Monitor sirometrije može biti kompletno lociran unutar samog ventilatora (najčešće blizu respiratornih valvula) ili kao što je to slučaj kod novijih modela bliže disajnom putu pacijenta da bi obezbedio detaljnije i precizne informacije.

**Monitoring respiratornih gasova** tehnološki se sastoji od prikupljanja informacija sa različitih senzora, obično lociranih iznad ulaza gasnog ventilatora i posle mešalice gasova. Prva grupa senzora obezbeđuje informacije o pritisku i vrsti gasova kojima je snabdeven ventilator. To su uglavnom tehničke i ne previše relevantne, tako da nisu dostupne na glavnom ekranu sa alarmima. Drugi senzor kontroliše isporuku zadatog  $\text{FiO}_2$  u disajnoj smeši gasova, što je ujedno jedna od svakako najvažnijih informacija. Ovaj vid monitoringa dodatno je opremljen je sa unapred fiksiranim (za niske vrednosti) i podesivim alarmom (za više i niže vrednosti).

**Monitoring pritiska** predstavlja kontinuirano merenje pritiska u respiratornom krugu što predstavlja, što indirektno predstavlja ukoliko respirator poseduje softver sa mogućnošću kompenzacije mrtvog prostora, pritisak u disajnim putevima pacijenta. Normalno se registruju i prikazuju različiti pritisci i skoro svi su opremljeni podesivim alarmom. Pik pritiska u disajnom putu – peak airway pressure (PPeak) predstavlja najveća vrednost pritiska u disajnom putu. Matematički gledano Ppeak predstavlja zbir zadate vrednosti pritiska u pritiskom kontrolisanoj ventilaciji i PEEP vrednosti. Ppeak može biti i viši kod pacijenata koji dišu spontano zbog superponiranih i nesinhronizovanih udara. Iz ovih razloga e često označen i kao pik inspiratorni pritisak – peak inspiratory pressure (PIP).



Plato pritisak – Plateau pressure (Pplat) se beleži na samom kraju inspirijuma i tipično je vidljiv u volumenom kontrolisanoj ventilaciji, dok se u pritiskom kontrolisanim režimima u izvesnom smislu poklapa sa Ppeak. Koristi se za izračunavanje statičke i polustatičke komplijanse (volumen/pritisak = Tidal volumen/Pplat-PEEP= ml/cm H<sub>2</sub>O), ali da bi bio pouzdan neophodna je mogućnost izvođenja inspiratorne pauza – inspiratory hold. Ako se izvodi takav manevar, plato pritisak se može posmatrati kao krajnji inspiratorni pritisak – end inspiratory pressure (EIP) i predstavlja vrednost koja je veoma bliska realnom transpulmonalnom pritisku.

Srednji pritisak disajnih puteva (mean airway pressure-Pmean) se izračunava kao aritmetička sredina svih respiratornih ciklusa, i to je pritisak teoretski koristan za procenu “težine” ventilacije, naročito u slučajevima gde je potrebno prilagoditi ventilaciju hemodinamskom odgovoru. On predstavlja više teoretski koncept nego klinički upotrebljivu vrednost.

Pritisak na kraju ekspirijuma (End expiratory pressure, Positive ili Zero, odnosno PEEP ili ZEEP) je vrednost pritiska na kraju faze ekspirijuma. Može biti nula, ali nikada nema negativnu vrednost na MV i bez podešavanja PEEP-a. Takođe postoji mogućnost da se identifikuje i vrednost unutrašnjeg PEEP-a (intrinsic PEEP, iPEEP) koji je mera dinamičke hiperinflacije pluća. Može se registrovati i kod pacijenata koji spontano dišu i kod pacijenata na MV, iPEEP se meri jednostavnim manevrom koji obezbeđuje dovoljno dugu (5 do 20 sekundi) pauzu na kraju ekspirijuma – eksiratory hold i zatim se očitavaju vrednost ukupnog PEEP-a na displeju ventilatora. Kada se od te vrednosti oduzme vrednost zadatog PEEP-a dobijamo vrednost iPEEP-a.

Merenje ezofagealnog pritiska je drugi važan instrument za razumevanje i evaluaciju respiratorne mehanike. Može se registrovati uz pomoć specijalizovane sonde na čijem se kraju nalazi balon koji se naduvava sa 1 ml vazduha, a koja se plasira u distalnu trećinu jednjaka pod pretpostavkom da je pritisak koji se registruje na zidovima jednjaka jednak intratorakalnom pleuralnom pritisku. U praksi, ezofagealni pritisak ne reflektuje absolutno pleuralni pritisak, ali njihove promene su proporcijalne i sinhronne, i može se upotrebiti za procenu disanja i rada respiratorne muskulature tokom spontanog disanja, za izračunavanje komplijanse grudnog koša

i na kraju za izračunavanje iPEEP-a. Pokazano je da merenje ezofagealnog pritiska poboljšava ishod lečenja pacijenata sa kritičnim oštećenjem pluća ali samo ukoliko se informacije dobijene ovim putem adekvatno interpretiraju i transformišu u odgovarajući klinički tretman.<sup>31</sup>

Teorijski, detekcija tih varijacija pritiska pri započinjanju inspirijuma može biti korisna kao trigger za inicijaciju podrške prilikom udaha kod asistiranaih modova ventilacije. Novija istraživanja uvode pojam Neurally Assisted Ventilation Adjust – NAVA, ili neural trigger koji detektuje dijafragmatsku električnu aktivnost kao odgovor na centralnu aktivnost. Na taj način se podešava započinjanje asistiranim udahom mnogo pre promene intratorakalnog pritiska<sup>32</sup>.

Drugi pristup za praćenje postojanja spontanog disanja kod pacijenta je predstavljen kroz matematički algoritam za automatsko registrovanje neefikasnog napora tokom ekspirijuma. Medicinski softver je poznat pod imenom Better Care<sup>®</sup>, i pokazalo se je da je u stanju da identifikuje pokušaj disanja sa gotovo istom tačnošću kao i NAVA<sup>33</sup>.

Transpulmonalni pritisak (Transpulmonary pressure-TpP) je vrednost koja se ne registruje na rutinski korišćenim ventilatorima. TpP predstavlja efektivni pritisak u alveolama i izračunava se kao razlika alveolarnog (Pplat) i pleuralnog (ezofagealnog) pritiska. On je takođe i izraz plućne komplijanse (normalne vrednosti 50 – 100 ml/cm H<sub>2</sub>O i redukovana je kod plućnog edema (kardiogenog i nekardiogenog porekla), pneumotoraksa, plućnih konsolidacija, atelektaze, plućne fibroze, pneumonektomija i intubacije u desni bronh.

Komplijansa grudnog koša – chest wall compliance (normalna vrednost 200 ml/cm H<sub>2</sub>O) se izračunava na osnovu promena pleuralnog (ezofagealnog) pritiska tokom pasivne inflacije. Može biti smanjena kod gojaznih pacijenata, pacijenata sa osteoskeletnim deformitetima (kifo-skolioza), kod povećanja intraabdominalnog pritiska (pankreatitis, akutni abdomen), opekotina i edema grudnog koša (ekstrapulmonalni ARDS).

Kod ovakvih pacijenata merenje TpP je neophodno da bi se procenili efektivni pritisci u alveolama, i da bi se adekvatno podesili parametri na ventilatoru izbegavajući na taj način nastajanje barotraume. Ovo je veoma vazno kod pacijenata sa ekstrapulmonalnim ARDS-om, kod kojih se uprkos visokim vrednostima PIP ne postižu efektivni alveolarni

pritisici<sup>34</sup>.

**Monitoring volumena** se sastoji od merenja isporučenog disajnog volumena (kompjuter ventilatora prima povratnu informaciju) i merenja pacijentovog izdahnutog volumena. Obe ove vrednosti se kontinuirano prate i prikazuju obezbeđujući informaciju o eventualnom postojanju isticanja gasova (npr. neadekvatna pozicija maske kod NIV, kaf tubusa koji pušta, itd..). Uvek su povezani sa podesivim alarmima i njihovo praćenje se uvek vrši u odnosu na vreme, rezultujući dijagramom volumen-vreme. Disajni volumen predstavlja volumen pojedinačnog udaha dok je minutni disajni volumen rezultat množenja disajnog volumena i respiratorne frekvence. Sa ove tačke gledišta i pritisak i volumen (ili EtCO<sub>2</sub>) se mogu koristiti od strane ventilatora za dobijanje informacija o frekvenci disanja, i opremljeni su podesivim alarmima za detekciju kako hipo tako i hiperventilacije. Monitoring volumena je ranije bio češće upotrebljavan u istraživačke svrhe nego za obezbeđivanje kliničkih informacija, ali u novije vreme njegova primena je ponovo dobila na značaju zbog sve veće primene protektivnih strategija ventilacije sa niskim tajdal volumenom.

**Monitoring protoka (flow monitoring)** se sastoji od merenja isporučenog protoka gasova kroz vreme, što se može prikazati protok-vreme dijagramom. On nije opremljen podesivim alarmima, i pruža korisne informacije zahvaljujući obrascu ventilacije (konstantan ili povećan protok, različito oblikovane krive protoka) omogućava poređenje i promenu u odnosu na zahteve pacijenta za isporukom gasova (vreme inspirijuma ili rampa protoka). Analizom protoka gasova moguće je izračunavanje iPEEP kad god se ekspiratorna grana dijagrama protoka završava ispod nulte linije, što takođe znači da je novi protok isporučen pre završetka kompletnog ekspirijuma. U režimima konstantnog protoka (volumenom kontrolisani), dijagram protoka može biti korišćen kao adekvatna alternativa monitoringu volumena, zato što protok linearno korelira sa količinom isporučenog volumena.

**Kriva pritisak-volumen (pressure-volume loop, PV-loop)** se dobija kada se pritisak prati u odnosu na volumen a ne u odnosu na vreme, i ona je veoma moćan pokazatelj za procenu adekvatnosti ventilacije, omogućava identifikaciju ukupne complianse grudni koš-pluća (identifikuje se kao angularni ko-

eficijent na PV-loop) i elastance (računa se kao 1/kompliansa), na takozvanoj nižoj tački infleksije (pokazuje vrednost pritiska na kojoj će pluća početi da se pune vazduhom, ili pritisak otvaranja, koja je glavna vrednost za određivanje PEEP-a) i na višoj zački infleksije, koja predstavlja vrednost pritiska iznad koje postoji samo mali porast volumena jer su pluća su preterano dilatirana (limit plato pritiska iznad koga su barotrauma i volotrauma veoma česte). Dakle, PV loop omogućava identifikaciju sigurne zone u okviru koje se odvija adekvatna i visoko protektivna ventilacija.

U praksi, PV loop svakog pojedinačnog udaha, naročito ako se registriraju kod pacijenata na spontanom ili asistiranom disanju, ne omogućava baš jasnu identifikaciju ovih tačaka (one se registruju kod relaksiranih pacijenata uz pomoć kompleksnog procesa zvanog super syringe technique, koji omogućava merenje čak i statičke respiratorne mehanike. U odsustvu merenja pleuralnog (ezofagealnog) pritiska, nije moguće odvojiti komponente zida grudnog koša i komplijansu pluća, tako da u kliničkim uslovima PV loop se teže koristi za detekciju sigurne ventilacione zone. Slično tome, kada se protok posmatra kroz volumen a ne kroz vreme, dobija se protok-volumen kriva (flow-volume loop), iz čijeg se oblika lako dobijaju važne informacije, naročito o postojanju ograničenja protoka vazduha (spuštanje i proširenje krive u odnosu na normalu, sa pojavom konkavnog oblika na ekspiratornoj grani) ili postojanju povećane sekrecije u disajnom krugu (bodljikav oblik krive).

Uvođenje kompjutera u kliničku praksu i njihova integracija u mehaničke ventilatore je pomerilo granice monitoringa MV. Noviji ventilatori imaju specifičan softver za napredni monitoring, koji podrazumeva izračunavanje mrtvog prostora, funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, metaboličku aktivnost i stres indeksa koji evaluira potencijalno ventilaciono oštećenje sa svakim udahom. Razumevanje ovih parametara zahteva specifično i široko znanje kako bi se adekvatno interpretirali i primenili u kliničkoj praksi radi ostvarivanja benefita u terapiji pacijenata na MV<sup>34</sup>.

### ***Napredni monitoring – ostale tehnike***

Napredne “imaging” tehnike su od nedavno postale neraskidiv deo terapije pacijenata na MV.

Rentgenski snimak grudnog koša ostaje uo-

bičajna, rutinski korišćenja metoda za utvrđivanje stepena plućnog oštećenja, tako da je tipičan rentgenski snimak i dalje osnova za detekciju ARDS-a, ali je ova metoda dosta limitirana zbog nemogućnosti preciznog upoređivanja snimaka, niske rezolucije i trodimenzionalnog prikaza lokalizacije oštećenja.

**Kompjuterizovana tomografija** (CT scan) je postala rutinska metoda za otkrivanje i praćenje oštećenja pluća kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. ARDS je prvi put definisan u ranim 60-tim, a prvi CT scan se pojavio sredinom 80-tih, tako da je u međuvremenu ARDS bio posmatran kao homogeno oštećenje pluća a primena X-zraca smatrana je zlatnim standardom. Prvi nalazi CT-a ne samo što su doprineli boljoj vizuelizaciji, nego su dali doprinos i boljem razumevanje ARDS-a kao specifične patologije pluća, omogućili su uvođenje koncepta "baby lung" i rekrutmant manevra, aplikaciju PEEP-a i protektivnih strategija ventilacije<sup>35</sup>.

Danas CT scan predstavlja sastavni deo tretmana akutnog plućnog oštećenja, omogućavajući postavljanje diferencijalne diagnoze, identifikujući stepen oštećenja (kroz izračunavanje srednje gustine pluća i sadržaja vazduha), procenu i praćenje ventilatorne strategije, dok noviji CT aparati sa visokom rezolucijom obećavaju nova saznanja i dinamičko snimanje pluća. Najveći izazov, međutim, i dalje preostaje transport kritično obolelog, nestabilnog pacijenta sa potpunim monitoringom do CT uređaja, uključujući i nezaobilaznu potrebu za promenom režima ventilacije tokom transporta i snimanja.

U okviru novih tehnologija **ultrazvuk** nalazi danas široku primenu anesteziološkoj praksi i postao je standard za mnoge dijagnostičke i operativne procedure u jedinicama intenzivnog lečenja. On se koristi za procenu funkcije pluća, detekciju položaja tubusa, identifikaciju pneumotoraksa, pneumonije, za izvođenje ultrazvukom vođene torakocenteze i plasiranja torakalne drenaže. Nedavno su Vivier i saradnici procenjivali mogućnost korišćenja i preciznost ultrazvuka za procenu funkcije dijafragme u seriji od 12 pacijenata na neinvazivnoj ventilaciji (NIV) nakon ekstubacije, sugerišući da ovaj metod može biti koristan za neinvazivnu procenu disajnog rada kod pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja<sup>36</sup>.

Koradi (Corradi) i saradnici su objavili istraživanje u kome su testirali korisnost ultrazvuka pluća

kod pacijenata klinički sumnjivih za dijagnozu ARDS-a, pokazujući da se dijagnoza lako potvrđuje ultrazvukom pluća identifikovanjem karakterističnih B-linija, zonama zdravog tkiva, zadebljanja pleuralne linije i subpleuralnih konsolidacija a je takođe moguća i semikvantitativna procena količine ekstravaskularne tečnosti u plućima i gustine pluća. Autori preporučuju integrisani ultrazvučni pristup koji kombinuje ultrazvuk pluća i ehokardiografiju kao odgovarajući za postavljanje dijagnoze ARDS i podešavanje parametara mehaničke ventilacije<sup>37</sup>.

U rukama stručnjaka, ultrazvuk je moćno oruđe za praćenje oštećenja pluća, identifikaciju patoloških dešavanja, infekcija, embolizacija, infarkcija, ARDS i kancera, ali uz postojanje izvesnih ograničenja. Naime, ultrazvučne talase ometa prisustvo vazduha i koštanih struktura, tako da oni precizno detektuju samo procese na nivou pleure. I na kraju, ultrazvuk je čisto subjektivna metoda procene i zavisi striktno od znanja i iskustva osobe koja ga koristi u evaluaciji pulmonalnih bolesti, zbog toga on nikako ne može da zameni CT u dijagnostici pluća<sup>38</sup>.

Novija istraživanja i pristupi ARDS-u i akutnom plućnom oštećenju, striktno podvlače potrebu za uređajima koji omogućavaju kontinuirano praćenje regionalne plućne mehanike a nedavno razvijena i brzo proširena tehnologija pogodna za ove zahteve je **tomografija električnom impedancom** (EIT)<sup>39</sup>. To je neinvazivan, bez zračenja, u realnom vremenu modalitet snimanja veoma lak za korišćenje, nije štetan po pacijenta i nudi detaljne informacije o ventilaciji i perfuziji.

Operativni princip je zasnovan na vizuelizaciji i kvantifikaciji tkivne impedance uz pomoć aplikacije električne struje niske voltaže i merenja rezultujućeg napona nastalog na površini toraksa, podrazumevajući da impedanca, kao i registrovani napon, variraju u skladu sa sadržajem vode i vazduha u toraksu. Specijalizovane mašine i softveri integrišu ove informacije i rekonstruišu tomografsku sliku poprečnog preseka oblasti.

Određen broj elektroda se plasira oko grudnog koša (tipično 16 u takozvanoj konfiguraciji diska i struja male jačine (5 mA, 50 KHz) se aplikuje rotaciono kroz elektrode koje i propuštaju struju i registruju napon. Ova procedura dozvoljava visoku vremensku rezoluciju (15-30 frejmova u sekundi), što dalje omogućava ispitivanje i perfuzije i ventilacije, ali na prostorno ograničenim poljima

(2-3 cm, shodno udaljenosti elektroda) <sup>40</sup>. Dalje, softver obezbeđuje izračunavanje različitih indeksa kakvi su Indeks impedance (koji na životinjskim modelima daje informacije za praćenje rikrutmenta i derikrutmenta), centralni ventilacioni index (da se obezbedi vertikalna distribucija ventilacije i efektivnost PEEP-a), index homogenosti (procenjuje nehomogenost pluća i detektuje postojanje regionalne distenzije i atelektaza) dok se različiti indeksi perfuzije još uvek istražuju <sup>40-42</sup>. Kroz nekoliko studija je istraživana upotreba EIT za određivanje količine tečnosti u plućima (EVLW), i preliminarni rezultati deluju veoma ohrabrujuće <sup>41,42</sup>.

I na kraju, EIT će verovatno omogućiti kreiranje regionalne ventilacije, prema pacijentovim potrebama (što je do sada bilo gotovo nemoguće), uz pacijentovu postelju, sa potencijalnim inovacijama u budućnosti u vidu monitoringa regionalne perfuzije, V/Q mapiranje i verovatno kvantifikovanje pneumotoraksa, atelektaza i plućnog edema.

## Zaključak

U eri terapijskih pristupa potpuno individualizovanih za svakog pacijenta, monitoring mehaničke ventilacije je krucijalan, i on pruža mogućnost tretmana koji su bili apsolutno nezamislivi u bliskoj prošlosti. Sve to će se i dalje razvijati, verovatno mnogo brže nego što možemo i da zamislimo. Realno pitanje nije više koji monitoring je potreban, već u kolikom obimu.

Sa jedne strane, lekari bi želeli da mere i prate što više parametara, čak i ako na kraju nisu svi važni ili zaista korisni. Sa druge pak strane, ekonomija zdravstvenog sistema vrši pritisak na pravljenje izbora, uzimajući u obzir odnos cene i kvaliteta zdravstvene nege.

Mora se, takođe, uzeti u obzir da je jedinica intenzivnog lečenja veoma izazovno okruženje za ljudska čula ili nivo pažnje, sa puno zadataka koji se iznova nameću, gde veliki broj monitora pokazuje i veliki broj informacija, ali su u isto vreme od velike pomoći kao izvori alarma.

Ključna poruka je da monitoring ne bi trebalo posmatrati kao očitavanje vrednosti jednog parametra, već kao analizu trendova i promena, uz integraciju informacija koje dolaze iz drugih izvora, a sve u intergalnoj interpretaciji sa kliničkim znanjem i procenivanjem.

Nisu svi parametri podjednako važni za praćenje kod svakog pacijenta i nije potrebno monitorovati sve samo zato što imamo tehničke mogućnosti za to. Monitoring bi, baš kao i lečenje, trebalo prilagoditi svakom pacijentu ponaosob, njegovim potrebama, prorititetima i specifičnim ciljevima, tako da imamo maksimalan benefit, uz minimalan broj nepotrebnih informacija. I na kraju, u osnovi svakog uspešnog monitoringa je sposobnost kliničara da adekvatno interpretira rezultate.

## Literatura

1. Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ, et al. Standards for patient monitoring during anesthesia at Harvard Medical School. *JAMA* 1986; 256:1017-20
2. American Association for Respiratory Care Consensus Group. Essentials for mechanical ventilation. *Respiratory Care* 1992; 37:1001-9
3. Michard F, Boussat S, Chelma D et Al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 134-8
4. Michard F, Chelma D, Richard C et Al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 935-9
5. Nanchal R, Taylor RW. Hemodynamic monitoring. Chap 41, pp 471-486 in Papadakos – Lachmann. *Mechanical Ventilation. Clinical applications and pathophysiology* Saunders-Elsevier, 2007
6. Kandel G, Aberman A. Mixed oxygen venous saturation: its role in the assessment of the critical ill patient. *Arch Int Med* 1983; 143: 1400-2
7. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. *Crit Care Clin.* 2010; 26: 323-3
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et Al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001; 345: 1368-77
9. Franchi F, Faltoni A, Cameli M, Muzzi L et Al. Influence of positive end-expiratory pressure on myocardial strain assessed by speckle tracking echocardiography in mechanically ventilated patients. *Biomed Res Int.* 2013. Epub 2013 Aug 28
10. Beale R. Monitoring. Chap 8, pp 88-104, in Davidson C and Treacher D, *Respiratory Critical Care.* 2002, Arnold, London
11. Chew MS, Ihrman L, During J, Bergenzaun L, Ersson A, Undén J, Ryden J, Åkerman E, Larsson M. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Crit Care* 2012; 16: R1
12. Karbing DS, Kjaergaard S, Smith BW, Espersen K, Allerød C, Andreassen S, Rees SE. Variation in the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio with FiO<sub>2</sub>: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Crit Care.* 2007;11: R118

13. Koller W, Benzer H, Duma S, Mutz N, Pauser G. A model for standardized treatment and therapeutic evaluation of severe ARDS. PIF and AaDO<sub>2</sub> quotient with a demand-adapting respirator and a conventional respirator during ARDS. *Anaesthesist* 1983; 32: 576-81
14. Thompson BT, Bernard GR. ARDS Network (NHLBI) studies: successes and challenges in ARDS clinical research. *Crit Care Clin* 2011;27: 459-68
15. Nguyen HP, River EP, Knoblich BP, et Al. Early lactate clearance is associated with improved outcomes in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637-42
16. Hess DR. Monitoring during mechanical ventilation. Chap 4, pp 105-151, in Mosenifar Z and Soo Hoo GW. *Practical pulmonary and critical care medicine. Respiratory failure*, Taylor & Francis Group 2006
17. Solis R, Anselmi C, Lavietes M. Rate of decay or increment of PaO<sub>2</sub> following a change in supplemental oxygen in mechanical ventilated patients with pneumonia. *Chest* 1993; 103: 554-6
18. Muakkassa FF, Rutledge R, Fakhry SM et Al. ABGs and arterial lines: the relationship to unnecessarily drawn arterial blood samples. *J Trauma* 1990; 30: 1087-95
19. Szaflarski NL. Emerging technology in critical care: continuous intra-arterial blood gas monitoring. *Am J Crit Care* 1996; 5: 55-65
20. Lutch JS, Murray JF. Continuous positive pressure ventilation: effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. *Ann Intern Med* 1972; 76:193-202
21. Davies G, Gibson AM, Swanney M et Al. Understanding of pulse oxymetry among hospital staff. *NZ Med J* 2003;116:U297
22. Nessler N, Frenel JV, Launey Y, Morcet J, Malledant Y, Seguin P. Pulse oximetry and high-dose vasopressors: a comparison between forehead reflectance and finger transmission sensors. *Intensive Care Med* 38:1718-22
23. Colman Y, Krauss B. Microstream capnography technology: a new approach to an old problem. *J Clin Monit* 1999; 15: 403-9
24. Astin J, King EC, Bradley T, Bellchambers E, Cook TM. Survey of airway management strategies and experience of non-consultant doctors in intensive care units in the UK. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109: 821-5
25. Thompson JE, Jaffe MB. Capnographic waveforms in the mechanically ventilated patient. *Respir Care* 2005;50:100-8
26. Fuke S, Miyamoto K, Ohira H, Ohira M, Odajima N, Nishimura M. Evaluation of transcutaneous CO<sub>2</sub> responses following acute changes in PaCO<sub>2</sub> in healthy subjects. *Respirology* 2009;14:436-42
27. Kelly AM, Klim S. Agreement between arterial and transcutaneous PCO<sub>2</sub> in patients undergoing non-invasive ventilation. *Respir Med* 2011;105:226-9
28. Sinha P, Soni N. Comparison of volumetric capnography and mixed expired gas methods to calculate physiological dead space in mechanically ventilated ICU patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:1712-7
29. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G et Al. Gastric intraluminal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 195-9
30. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 818-22
31. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, Novack V, Loring SH. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008 13; 359:2095-104
32. Patroniti N, Bellani G, Saccavino E et Al. Respiratory pattern during neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:230-9
33. Blanch L, Sales B, Montanya J, et Al. Validation of the Better CareO system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: a pilot study. *Intensive Care Med* 2012; 38:772-80
34. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest* 2008;133: 1463-73
35. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et Al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2013;119: 880-9
36. Markstaller K, Kauczor H-U. Lung imaging in acute respiratory distress syndrome by computed tomography. Chap 20, pp 225-235 in Papadakos – Lachmann. *Mechanical Ventilation. Clinical applications and pathophysiology* Saunders-Elsevier, 2007
37. Vivier E, Mekontso Dessap A, et Al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2012; 38:796-803
38. Corradi F, Brusasco C, Pelosi P. Chest ultrasound in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2013 Nov 16. [Epub ahead of print]
39. Arnold JH. Electrical impedance tomography: on the path to the holy grail. *Crit Care Med* 2004; 32:894-5
40. Vonk-Noordegraaf A, van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Postmus PE, Peeters JW, Peacock AJ. Noninvasive assessment and monitoring of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2005; 25: 758-66
41. Arad M, Zlochiver S, Davidson T, Shoenfeld Y, Adunsky A, Abboud S. The detection of pleural effusion using a parametric EIT technique. *Physiol Meas* 2009; 30: 421-8
42. Leonhardt S, Lachmann B. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Med* 2012; 38:1917-29



Revijalni članak

ANALGOSEDACIJA BOLESNIKA  
TOKOM MEHANIČKE VENTILACIJE

Marina Stojanović<sup>1</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>,  
Vera Sabljak<sup>1</sup>, Nataša Denčić<sup>1</sup>,  
Ksenija Stevanović<sup>1</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,2</sup>

ANALGOSEDATION DURING  
MECHANICAL VENTILATION

Marina Stojanović<sup>1</sup>, Dejan Marković<sup>1,2</sup>,  
Vera Sabljak<sup>1</sup>, Nataša Denčić<sup>1</sup>,  
Ksenija Stevanović<sup>1</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra  
Srbije, Beograd

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>1</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center  
of Serbia, Belgrade

<sup>2</sup> School of Medicine, Univesity of Belgrade

**Sažetak.** Kod svih kritično obolelih bolesnika, pre svega onih na mehaničkoj ventilaciji, neophodno je prvo lečiti bol. Tek nakon uspostavljanja adekvatne analgezije procenjuje se potreba za sedativima (voditi računa o sinergističkom efektu sedativa i analgetika). Nivo analgoosedacije bi trebalo da se procenjuje svakodnevno, više puta na dan, na osnovu prethodno odabrane skale za procenu nivoa bola i nivoa sedacije. Neophodno je obezbediti adekvatnu analgeziju i prilikom proceduralnog bola. Za terapiju ne-neuropatskog bola lek prvog izbora su opioidi. Kod bolesnika kod koji se primenjuju neuromišićni relaksanti, neophodan je monitoring moždane funkcije. Preporučuje se prekid sedacije u toku dana, najbolje u jutranjim časovima, kako bi se pratilo neurološko stanje bolesnika, sprečila pojava komplikacija i omogućilo postepeno smanjenje doze kao i odvajanje bolesnika od ventilatora. Za kontinuiranu sedaciju se predlažu nebenzodiazepinski sedativi (dexmedetomidin i propofol). Preporuka je da se rutinski vrši monitoring delirijuma. Što ranja mobilizacija bolesnika kako bi se redukovala incidence i trajanje delirijuma. Izbegavati benzodiazepine u terapiji delirijuma, osim ukoliko nije nastao kao posledica alkoholne ili benzodiazepinske apstinencije.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, analgezija, agitacija, sedacija, delirijum

**Summary.** In all critically ill patients, especially those on mechanical ventilation, it is first necessary to treat pain. Only after the establishment of adequate analgesia, the need for additional sedatives is estimated (take into account the synergistic effect of the analgesics and sedatives). Analgoosedation level should be evaluated on a daily basis, several times per day, based on the pre-selected scale for the assessment of the level of sedation and pain. It is also necessary to provide adequate analgesia during procedural pain. For the treatment of non-neuropathic pain the first choice drugs are opioids. In patients receiving neuromuscular relaxants, it is necessary to monitor brain function. Discontinuation of sedation during the day, preferably in the morning hours, is recommended in order to monitor the neurological condition of the patient, prevent the occurrence of complications and allow gradual reduction in dose as well as the separation from the ventilator. For continuous sedation non-benzodiazepine sedatives (dexmedetomidin and propofol) are recommended. It is recommended to routinely monitor delirium. Early mobilization of the patient in order to reduce the incidence and duration of delirium. Avoid benzodiazepines in the treatment of delirium, except in the cases of the benzodiazepine or alcohol withdrawal.

**Key words:** mechanical ventilation, analgesia, agitation, sedation, delirium

## Uvod

Jedna trećina bolesnika u Jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) širom sveta zahteva mehaničku ventilaciju. Osnovni cilj analgo-sedacije kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji je pre svega da omogući sinhronizaciju bolesnika sa ventilatorom, uz adekvatnu analgeziju. Sekundarni ciljevi su:

- Adekvatan nivo amnezije
- Redukcija hormoskog i metaboličkog odgovora na stres
- Sprečavanje iznenadnih promena nivoa svesti
- Prevencija akcidentalne ekstubacije
- Prevencija porasta intrakranijalnog pritiska
- Redukcija primene neuromišićnih relaksanata.

## Značaj bola kod kritično obolelih

Bol, po definiciji predstavlja neprijatno senzorno odnosno emocionalno iskustvo povezano sa akutnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva<sup>1</sup>. Uprkos brojim istraživanjima i napredku u terapiji bola poslednjih 60 godina, kod čak više od 50% bolesnika u JINL bol je neadekvatno lečen<sup>2</sup>. Studija Šilinga (Schelling) i saradnika<sup>3</sup> je pokazala da preko 80% bolesnika 7 dana nakon kardiohirurške intervencije, navode bol kao najneprijatnije iskustvo. Nakon 6 meseci, skoro 40% bolesnika i dalje navodi bol kao najgore traumatsko iskustvo. Takođe je pokazano da bolesnici koji osećaju bol, u znatno većem procentu imaju hroničan bol, post-traumatski stresni poremećaj i lošiji kvalitet života<sup>4</sup>.

Svi kritično oboleli bolesnici zahtevaju adekvatnu analgeziju. Jak bol izaziva promene na skoro svim sistemima počevši od kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog itd. Bol stimuliše lučenje kateholamina, javlja se tahikardija, pojačana kontraktilnost miokarda, veća potrošnja kiseonika i usled periferne vazokonstrukcije smanjuje se tkivna perfuzija. Na respiratornom sistemu dolazi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog volumena i kolapsa malih disajnih puteva. Smanjuje se motilitet gastrointestinalnog trakta, povećava želudačna sekrecija. Usled povećanja koncentracije renina, angiotenzina, kortizola, aldosterona, smanjuje se perfuzija bubrega što vodi zadržavanju vode i natrijuma. Bol takođe indukuje katabolizam koji se manifestuje hiperglikemijom, lipolizom, hipoksemijom što vodi sporijem zarastanju rana i većoj

učetlosti infekcija. Smatra se da je akutni bol jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak hroničnog neuropatskog bola<sup>5</sup>.

## Evaluacija bola

Preporuke nalažu periodičnu evaluaciju bola kod bolesnika u stanju mirovanja kao i tokom bolnih procedura<sup>6</sup>. Takođe se predlaže da se dobijena vrednost beleži na temperaturnim listama, poput ostalih vitalnih parametara. Bol je subjektivni osećaj i najpreciznije se može registrovati prilikom verbalne komunikacije sa bolesnikom. Međutim, kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, zbog prisustva endotrahealnog tubusa ili traheostomske kanile, sedacije ili neuromišićne blokade, nemoguća je komunikacija sa bolesnikom.

Postoje različiti metodi i skale za evaluaciju bola, koje se primenjuju u zavisnosti od toga da li je sa bolesnikom moguća verbalna komunikacija ili ne.

Kod svesnih bolesnika se koriste sledeće skale za procenu jačine bola:

- Vizuelno analogna skala (VAS): predstavlja zlatni standard u određivanju jačine bola. Od bolesnika se traži da na 10 cm dugačkoj lestvici, između dva ekstrema pri čemu je početak "bez bolova" a drugi kraj "najjači bol ikada", označi jačinu njegovog bola. Na drugoj strani lestvice se očitava vrednost VAS-broj.

- NRS-numerička skala: bol se ocenjuje brojevima od 0 (bez bolova), do 10 (najjači bol). Ova skala je pogodna za starije bolesnike.

- Verbalna skala: bol se ocenjuje od 1-10 (0 = bez bolova, 1-3 = blag bol, 2-4 = bol umerenog intenziteta, 5-7 = jak bol, 8-10 = veoma jak bol).

Kod bolesnika sa kojima ne može da se komunicira bol se procenjuje na sledeći način. Ne postoje jedinstveni visoko specifični klinički znaci za procenu prisustva i jačine bola. Najčešće se koristi praćenje fizioloških parametara poput porasta srčane frekvence, porasta krvnog pritiska i respiratorne frekvence. Zatim se procenjuje prisustvo uznemirenosti, agitacije, pojava lakrimacije, dilatacije papilla, persipracija (znojenje), kao i facijalna ekspresija. Međutim, najnovija saznanja nalažu da, kod bolesnika koji ne mogu da komuniciraju, bol ne može da se registruje samo na osnovu ovih vitalnih znakova, već oni treba da se kombinuju sa nekom od skala za procenu nivoa bola kod ovih bolesnika. Preporuka je da se u ovim



situacijama koriste Behavioral Pain Scale (BPS) i Critical-Care Pain observation Tool (CCPOT). BPS skala procenjuje facijlanu ekspresiju, pokrete gornjih ekstremiteta i usklađenost sa mehaničkim ventilatorom (svaki se boduje sa 1-4 boda, maksimalan broj bodova je 12). CCPOT skala analizira četiri parametra i svaki boduje sa po 0, 1, ili 2 boda, ukupan broj bodova je 8. Boduju se facijalna ekspresija, pokreti tela, mišićna tenzija odnosno pasivna fleksija i ekstenzija gornjih ekstremiteta, usklađenost sa ventilatorom kod intubiranih bolesnika odnosno vokalizacija kod ekstubiranih bolesnika.

Pored osnovnog bola, koji je povezan sa npr. hirurškom intervencijom ili osnovnom bolešću zbog koje je bolesnik na mehaničkoj ventilaciji, postoji i takozvani proceduralni bol. On nastaje prilikom mobilizacije bolesnika, zatim prilikom plasiranja centralnih venskih katetera, vađenja drenova iz hirurških rana, bronhoaspiracije itd. Važno je obezbediti adekvatan nivo analgezije i prilikom svih napred navedenih procedura.

### Lečenje bola

Predlaže se da se adekvatnost analgezije, proverava u tačno predviđenim vremenskim intervalima, najbolje na svakih sat vremena, i da se vrednost procenjena na osnovu neke od prethodno pomenutih skala, beleži poput ostalih vitalnih parametara na temperaturnoj listi<sup>6</sup>.

Lekovi prvog izbora u terapiji bola kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji i ostalih bolesnika u JIL su IV opioidi. Svi IV opioidi, u adekvatnoj dozi su podjednako efikasni u terapiji bola. Za lečenje neuropatskog bola savetuje se primena gabapentina ili karbamazepina.

Najčešće korišćeni analgetici su pre svega opioidi. Oni se mogu primenjivati samostalno ili u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima (pre svega paracetamolom i nestereoidnim antiinflamatornim analgeticima), čime se postiže redukcija doze, a samim tim i učestalost neželjenih dejstva opioida. Najčešće korišćeni lekovi su tramadol i opioidi jakog dejstva kao što su morfin, fentanil i remifentanil.

**Tramadol** ostvaruje analgetski efekat na dva načina: inhibicijom nocicepcije preko MOP receptora i stimulacijom antinocicepcije preko stimulacije nishodnih inhibitornih puteva a putem blokade preuzimanja serotonina i noradrenalina.

Prednost nad ostalim opioidima je što ne dovodi do respiratorne depresije, ispoljava minimalan seadcijski učinak i ne izaziva hemodinamsku nestabilnost. Vezuje se oko 20% za proteine plazme a izlučuje se putem urina. Transformacija se vrši u jetri u O-desmetil tramadol. Maximalna dnevna doza je 400 mg, primenjuje se u ili vidu kontinuirane intravenske infuzije ili u frakcionirano 1-1,5 mg/kg na 6h. Nedostatak je relativno velika učestalost mučnine i povraćanja.

**Morfin** se i dalje veoma često koristi kako u adultnoj tako i u pedijatrijskoj populaciji. Primenjuje se u vidu bolusa ili kao kontinuirana intravenska infuzija. Izrazito je hidrosolubilna, ima metabolizam prvog prolaza kroz jetru pa mu je bioraspodivnost oko 25-30%. Početak dejstva nastupa nakon 10-ak minuta nakon intravenske primene. Metaboliše se u jetri glukuronidacijom, pri čemu nastaju 2 metabolita: M3-glukuronidi M6-glukuronid koji je metabolički aktivan. Dozu morfina je potrebno smanjiti na pola u slučaju insuficijencije jetre. Oba metabolita se izlučuju putem bubrega, te u slučaju bubrežne insuficijencije postoji opasnost od akumulacije leka. Poseban oprez je neohodan kada je klirens kreatinina <30 ml. Takođe je i histaminoliberator i za razliku od tramadola može dovesti do hipotenzije. Doza opterećenja iznosi 5-15 mg, doza održavanja 1-6 mg/h

**Derivati fenilpiperidina:** u ovu grupu lekova spadaju fentanil, alfentanil, remifentanil i sufentanil. Efekat opioida zavisi i od njihove sposobnosti da prođu kroz krvno moždanu barijeru a ta osobnost zavisi od njihove jonizacije, lipidne solubilnosti, vezivanja za proteine i veličine molekula. Nejonizovani molekuli su i do 10000 puta više solubilni od jonizovanih.

**Fentanil** je izrazito liposolubilna analgetik, 50-100 puta potentniji od morfina. Posle intravenske primene promene na EEG-u se uočavaju posle 3 – 5 min, a kada se prestane sa intravenskom primenom do početka rezolucija promena na EEG-u potrebno je da protekne 10-20 min. Spontana ventilacija se vraća kad serumska koncentracija fentanila padne na 1,5 – 2 ng/ml. Doze koje uobičajeno koristimo 3-5 µg/kg ne utiču značajno na povećanje ICP (intrakranijalni pritisak) osim kod ventiliranih pacijenta sa povredom glave. Rigiditet muskulature grudnog koša se može videti pri primeni 7-8 µg/kg fentanila. Doze od 1,5-3 ng/ml smanjuju odgovor na CO<sub>2</sub> za 50%. Ovaj efekat se povećava u kombi-

naciji sa sedativima. Fentanil smanjuje refleks kašlja u dozama koje se uobičajeno koriste fentanil pokazuje kardiovaskularnu stabilnost. Doze od preko 7 µg/kg dovode do bradikardije i mogu dovesti do

pada arterijskog pritiska. U Tabeli 1 su prikazani rasponi plazma koncentracije za različite efekte opioida dok su u Tabeli 2 prikazane karakteristike farmakokinetike opioida.

Tabela 1. Rasponi plazma koncentracije za različite efekte opioida (ng/ml)

Parametar	Morfin	Meperidin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
MEAC	10-15	200	0,6	0,03	15	-
Umerena do jaka analgezija	20-50	400-600	1,5 - 5	0,05 – 0,1	40-80	-
Redukcija MAC za 50%	NA	>500	0,5 - 2	0,145	200	1,3
Hirurška analgezija sa 70% NO	NA	NA	15 - 25	NA	300 - 500	4 – 7,5
<sup>2</sup> Prag za resp. depresiju	25	200	1	0,02 – 0,04	50 - 100	-

Legenda: MEAC – minimalna efektivna analgetska koncentracija

Tabela 2. Karakteristike farmakokinetike opioida

Parametar	Morfin	Meperidin	Fentanil	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
% nejonizovanog	23	7	8.5	20	89	58
Oktanolo: voda koeficijent	1.4	39	816	1757	128	17,9
Vezivanje za proteine (%)	35	70	84	93	92	66-93
Klirens (ml/min)	1050	1020	1530	900	238	4000
Volumen distribucije	224	305	335	123	27	

*Sufentanil* je derivat fentanila koji je potentniji od morfina 2000 – 4000 puta i od fentanila 10 – 15 puta. Jako je selektivan MOP receptor agonista a pokazuje istu ili i bolju hemodinamsku stabilnost u odnosu na fentanil. Povećava intrakranijalni pritisak i smanjuje protok krvi kroz mozak posebno kod pacijenata sa tumorima mozga i povredama glave. Potreban je poseban oprez prilikom ventilacije pacijenata, odnosno neophodno je prevenirati hiperventilaciju zbog smanjenja protoka krvi kroz mozak. Isto kao i fentanil smanjuje endokrini odgovor na hirurški stres i izuzetno je lipofilan. Duplo manje se vezuje za eritrocite u odnosu na fentanil (22% vs 40%). Ima brz metabolizam preko jetre.

*Remifentanil* je 4-anilidopiperidin, opisan još 1990. a u kliničkoj praksi od 1996. godine. On je opioid ultra kratkog dejstva, a zbog estarskog bočnog lanca on se vrlo brzo metaboliše pomoću plazma i tkivnih esteraza do manje aktivnih metabolita. Zbog brze razgradnje ne akumulira se u telu, a selektivan je MOP receptor agonista. Nema prokonvulzivnu aktivnost, ali dovodi do hipotenzije i bradikardije (naročito pri brzom primeni). Početak dejstva je 1-1,5 minuta, vezuje se za proteine 70%, volumen distribucije je 5-8l, klirens je 30-40 ml/min/kg. Eliminacija mu je nezavisna od život-

nog doba, telesne težine, funkcije jetre i bubrega. Remifentanil ima najbolje "context sensitive" poluvreme, a to je vreme koje je neophodno da se koncentracija leka u plazmi smanji na 50% posle dugotrajne kontinuirane primene. (Grafikon 1)

Remifentanil se rastvara obično na sledeći način: 2 mg u 40 ml fiziološkog rastvora i dobija se rastvor od 50 µg/ml.

Farmakologija opijatnih analgetika prikazana je na Tabeli 3 i Tabeli 4.

### **Sedacija bolesnika na mehaničkoj ventilaciji**

Sedacija se definiše kao opuštajuće stanje uz odsustvo anksioznosti. Može biti površna i duboka. Površna sedacija omogućava bolesniku da komunicira i izvršava naredbe. Duboka sedacija znači da bolesnik ne odgovara na poziv, ali postoji odgovor na bolnu draž.

Agitacija i anksioznost su veoma često prisutne kod kritično obolelih. Sedaativi su najčešće korišćeni lekovi u cilju lečenja ovih bolesnika. Veoma je važno brzo ustanoviti razlog agitacije: to može biti bol, delirijum, hipoksija, hipoglikemija, hipotenzija, alkoholna apstinencija itd i terapiju usmeriti ka osnovnom uzroku.

Grafikon 1. Vreme koje je neophodno da se koncentracija leka u plazmi smanji na 50% posle dugotrajne kontinuirane primene različitih opioida

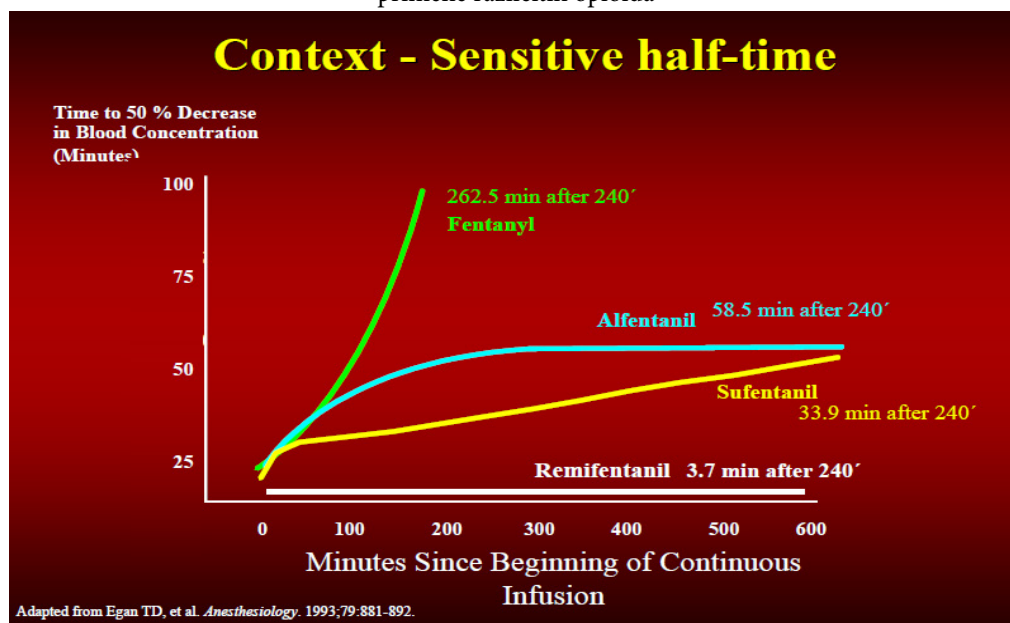


Tabela 3. Farmakologija opijatnih analgetika

Opioidi	Ekvianalgetska doza (mg)		Početak dejstva (min)	Poluvreme eliminacije	Kontekst-senzitivno polu vreme	Metaboliti
	IV	PO				
Fentanil	0.1	/	1-2	2-4h	200 min (6h inf) 300min(12h inf)	N-dealkilacija CY-P3A4/5 substr
Hidromorfin	1.5	7.5	5-15	2-3h	/	Glukuronidacija
Morfin	10	30	5-10	3-4h	/	Glukuronidacija
Metadon	/	/	1-3 dan	15-60h	/	N-demetilacija
Remifentanil	/	/	1-3 min	3-10 min	3-4 min	Hidroliza plazm. esterazama

Tabela 4. Farmakologija opijatnih analgetika-nastavak

Opioidi	Aktivni metaboliti	Intermitentno doziranje	IV infuzija	Neželjena dejstva
Fentanil	/	0.35-0.5µgr/kg IV	0.7-10µgr/kg/h	Hipotenzija, akumulacija u hepat. insuf.
Hidromorfin	/	0.2-0.6 mg/kg IV	0.5-3 mg/kg	Akumul. u hepat/renal insuf.
Morfin	6-;3-glukuronid	2-4 mg/kg IV	2-30 mg/kg	Akumul.u hepat/renal insuf. Hista-mino liber.
Metadon	/	10-40 mg(6-12h)	/	Oprez kod produženog QT inter- vala
Remifentanil	/	/	1.5µg/kg/h doza optereć., 0.5-15µg/kg/h doza odavanja	Bez akumul. u hepat/renal insuf., koristiti IBW ukoliko je BW > 130% IBW

Legenda: BW - telesna težina; IBW - idealna telesna težina

Poput kontrole bola, kontrola nivoa sedacije trebalo bi da prestavlja integralni deo monitoringa bolesnika u JIL, a naročito bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Ne postoji standardni nivo sedacije koje se može primeniti kod svakog bolesnika. Internacionalni eksperti se slažu da je optimalni nivo sedacije različit za svakog pojedinačnog bolesnika, i da zavisi od specifičnih kliničkih karakteristika. Akcentat je na individualnom konceptu analgo-sedacije. Adekvatnom sedacijom se smatra sedacija kod koje je procentualno trajanje zadovoljavajuće sedacije u odnosu na ukupno trajanje sedacije veće od 85%. Sedacija može biti površna ili duboka (kada bolesnik ne reaguje na bolne stimuluse).

Praćenjem nivoa sedacije, izbegavaju se neželjeni efekti, kako u smislu nedovoljne sedacije, tako i u smislu preterane sedacije. (Tabela 5)

Procena nivoa sedacije može se vršiti subjektivnim i objektivnim metodama. Subjektivne metode pordazumevaju primenu različitih skala za procenu nivoa sedacije. Najčešće korišćene su:

- Ramsayeva skala (Tabela 6)
- Ričmondova skala agitacije i sedacije (Tabela 7)
- Sedacijsko-agitacijska skala (Tabela 8)
- Skala procene motorne aktivnosti
- Vankuverska skala kooperativnosti i sedacije
- Modifikovana GCS

Objektivne metode su:

- određivanje koncentracije leka u plazmi
- elektromiografija frontalnih mišića
- kontrakcija donjeg ezofagealnog sfinktera
- kontinuirani EEG
- bispektralni index (BIS)
- akustični evocirani potencijali
- entropija.

Tabela 5. Neadekvatna sedacija

Nedovoljna sedacija	Preterana sedacija
Povećan stres	Farmakološka koma
Agitacija	Produžena mehanička ventilacija
Hipertenzija, tahikardija	Imobilizacija - tromboze dubokih vena
Loša sinhronizacija sa ventilatorom	Neprepoznavanje moždanih oštećenja
Akcidentalna ekstubacija	Zavisnost od lekova
Veća cena lečenja	

Tabela 6. Ramsayeva skala sedacije

Nivo sedacije	Opis
1	Anksiozan, agitiran ili uznemiren ili oboje
2	Kooperativan, orjentisan i miran
3	Miran, odgovara samo na naredbu
4	Brz odgovor na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
5	Spori odgovor na zvučni nadražaj ili lagano kuckanje po čelu
6	Bez odgovora na draži

Tabela 7. Ričmondova skala agitacije i sedacije

SKALA	OPIS
+ 4	Borben, nasilan, opasan za osoblje
+ 3	Agresivan, kida katetere, tubuse
+ 2	Besciljno pomeranje, bori se sa respiratorom
+ 1	Nervozan, razuman, nije agresivan
0	Spontano prati dešavanja oko sebe, razuman
- 1	Na poziv otvara oči i zadržava kontakt očima duže od 10 sekundi
- 2	Kratko se budi na poziv, održava kontakt očima kraće od 10 sekundi
- 3	Pokret ili otvaranje očiju na poziv, bez kontakta očima
- 4	Ne reaguje na glas, pokreće se i otvara oči na fizičku stimulaciju
- 5	Bez odgovora na glas i fizičku stimulaciju

Tabela 8. Sedacijsko-agitacijska skala

Stepen	Stanje bolesnika	Ponašanje bolesnika
1.	Bez kontakta	minimalan odgovor na mehaničku draž
2.	Izrazito sediran	buni se na bolnu draž, ne izvršava naredbe
3.	Sediran	teško srađuje, budi se na poziv ili mehaničku draž
4.	Miran	lako se budi, srađuje
5.	Nemiran	smiruje sa na upozorenja
6.	Izrazito nemiran	mora biti vezan, grize tubus
7.	Nemiran, opasan za okolinu	čupa kateter, tubus, udara osoblje, predmete

Veoma je teško reći koji je optimalan nivo sedacije, pre svega zato što u velikoj meri zavisi od kliničkog stanja svakog pojedinačnog bolesnika. Takođe, postoje veoma velike razlike u odnosu na definiciju optimalne sedacije u zavisnosti od korišćene skale. Pa tako, neki autori predlažu da optimalna sedacija predstavlja nivo 2 i 3 po Ramziyevoj (Ramsey) skali<sup>7</sup>, po drugima je RASS -3 za intubirane bolesnike<sup>8</sup>, odnosno 0 do -2<sup>9</sup>. Studija Džeksone (Jackson)<sup>10</sup> i saradnika, koja je ispitivala učestalost i kvalitet sedacije meta analizom, pokazala je da je čak 40-60% bolesnika suboptimalno sedirano i to pre svega u smislu preterane sedacije, dok je učestalost nedovoljne sedacije manja i iznosi oko 6%, što ukazuje da čestu grešku lekara da je duboka sedacije optimalna sedacija. Naime studija Kvimeta (Quimet) i saradnika je pokazala znatno veću učestalost delirijuma i veću stopu mortaliteta čak i kod bolesnika koji su tokom kartkog perioda bili dovedeni u stanju lekovima indukovane kome, odnosno duboke sedacije.<sup>11</sup>

### Sedativi

**Benzodiazepini** su najčešće korišćeni lekovi za sedaciju bolesnika na mehaničkoj ventilaciji. Dele se na kratkododelujuće i dugododelujuće, liposolubilni su i deluju anksiolitički, ali ne poseduju analgetička svojstva. Izazivaju amneziju i u većim dozama ispoljavaju antikonvulzivna svojstva. Efekat ostvaruju preko GABA receptora. Negativna osobina ove grupe lekova je moguća pojava akutne i hronične tolerancije. Metabolišu se u jetri i izlučuju putem bubrega. Po preporukama iz 2002. godine, midazolam se koristio u slučajevima kratkotrajne sedacije, lorazepam u slučajevima kada je bila planirana produžena sedacija bolesnika, a propofol kod bolesnika kod kojih je planirano brzo buđenje. Dexometomidin je danas najčešće korišćen lek u cilju sedacije kritično obolelih bolesnika.

Lorazepam je potentniji od midazolama, dok je midazolam potentniji od diazepama. Midazolam i diazepam su liposolubilniji, imaju brži početak dejstva i veći volumen distribucije u odnosu na lorazepam. Stariji bolesnici su posebno osteljivi na sedativno dejstvo benzodiazepina<sup>12</sup>. Mogu izazvati respiratornu depresiju i hipotenziju, naročito ukoliko se istovremeno promenjuju drugi kardiovaskularni depresori, poput opioida. Svi benzodiazepini se metabolišu u jetri. Insuficijencija jetre dovodi do redukovano g klirensa benzodiazepina, kao i upotreba drugih lekova koji inhibiraju citohrom P 450 i/ili glukoronidnu konjugaciju. Nakon produžene administracije midazolama i diazepama, može doći do akumulacije njihovih aktivnih metabolita, pre svega kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Lorazepam za IV primenu sadrži propilen glikol kao rastvarač, koji može dovesti do metaboličke alkaloze, pre svega kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Iako se ranije smatralo da do ove pojave može doći samo ukoliko se primene velike doze lorazepama (15-25 mg/h), danas je poznato da čak i male ukupne dnevne doze lorazepama od 1 mg/kg mogu biti toksične. U praćenju neželjenih posledica ove terapije od značajne koristi su gasne analize, odnosno određivanje anjonskog gap-a. Vrednosti preko 10-12 mOsm/L mogu ukazati na akumulaciju propilen glikola.

**Propofol** je IV sedativ koji se vezuje za različite receptore u CNS kao što su GABA, glicinski, nikotinski i M1 muskarinski receptor. Poseduje sedativno, hipnotičko, amnestičko, anksiolitičko, antiemetičko i antikonvulzivno dejstvo i blago analgetsko dejstvo. Zbog izrazite liposolubilnosti, brzo prolazi hematocefalnu barijeru i u kratkom periodu izaziva sedaciju. Takođe se brzo distribuira i u periferna tkiva. Prestanak dejstva propofola nakon kratkotrajne IV administracije je brz zahvaljujući brzom redistribuciji i velikom hepatičkom i ekstrahepatičkom klirensu. Zbog kratkotrajnog sedativ-

nog efekta, pogodan je za sedaciju bolesnika kod kojih je neophodno često prekidanje sedacije radi evaluacije neurološkog statusa, kao i kod bolesnika kod kojih se sedacija prekida tokom dana (daily sedation interruption). Nije pogodan za produženu administraciju usled akumulacije u perifernim tkivima. Neželjena dejstva se ogledaju u pojavi dozno-zavisne respiratorne depresije i hipotenzije usled periferne vazodilatacije, koja je naročito potencirana ukoliko se primenjuje istovremeno sa opioidima. Takođe dovodi do hipertrigliceridemije, pankreatitisa, mioklonusa. Moguće su i alergijske reakcije (lecitin iz jaja, sojino ulje). Iako veoma retko, produžena administracija propofola može izazvati i tzv. sindrom infuzije propofola. Ovaj sindrom karakteriše pogoršanje metaboličke acidoze, hipertrigliceridemija, hipotenzija, aritmije. Može nastati i akutna bubrežna insuficijencija, rbdomioliza, hiperkalijemija i insuficijencija jetre. Pretpostavljeni mehanizam nastanka ovog sindroma uključuje disfunkciju mitohondrija i poremećenu oksidaciju masnih kiselina.

**Dexmedetomidin** je selektivni agonista  $\alpha_2$  receptora koji poseduje sedativno, analgetsko i simpatikolitičko dejstvo, ali ne i antikonvulzivno dejstvo. Dovodi do sedacije koja se značajno razlikuje u odnosu na sedaciju izazvanu ostalim lekovima. Karakteristike ove sedacije su pre svega minimalna respiratorna depresija pa je bolesnik interaktivan. Početak dejstva obično nastaje nakon 15 minuta, a maksimalni efekat ispoljava se nakon 60 minuta od početka infuzije. Početak dejstva se može ubrzati bolus dozom, ali ona u znatnom velikom procentu dovodi do hipotenzije i bradikardije. Dexmedetomidin se brzo redistribuira u periferna tkiva, metaboliše su u jetri i kod bolesnika sa očuvanom funkcijom jetre poluvreme eliminacije je oko 3h. U Americi je odobren za kratkotrajnu sedaciju (<24h) u dozi od 0.7 $\mu$ g/kg/h, međutim studije su pokazale da je bezbedan i kod produžene sedacije (i do

28 dana) u znato većoj dozi (1.5 $\mu$ g/kg/h)<sup>13-15</sup>. Najznačajniji neželjeni efekti su, kao što je već pomenuto, hipotenzija i bradikardija. Obzirom da ne dovodi do respiratorne depresije, može se koristiti i za sedaciju neintubiranih bolesnika, kao i bolesnika nakon ekstubacije. Ipak, kako je pokazano da može dovesti do gubitka tonusa orofaringealnih mišića i posledične hipoventilacije i hipoksemije, obavezan je kontinuirani respiratorni monitoring. Usled opioid-delujuće analgezije, potrebe za opioidima su smanjene primenom ovog leka. Tačan mehanizam analgetskog dejstva nije još uvek poznat. Pored dejstva na  $\alpha_2$  receptor u kičmenoj moždini i supraspinalnim regionima, moguć je i nonspinalni analgetski efekat. Incidencija delirijuma kod bolesnika sediranih dexmedetomidinom je značajno manja u poređenju sa bolesnicima sediranih midazolamom<sup>13</sup>.

**Inhalacioni anestetici** se mogu koristiti kao zamena za intravenske anestetike u cilju sedacije bolesnika u jedinicama intenzivne nege. Zbog moguće pojave tolerancije, zavisnosti, neželjenih dejstva usled produžene primene IV anestetika, korišćenje inhalacionih anestetika može doprineti da se ove nus pojave izbegnu. Zbog niskog koeficijenta rastvorljivosti krv/gas, promena inhalacione koncentracije veoma brzo dovodi do promene dubine sedacije/analgezije. Primenom Anesthetic Conserving Device "AnCoDa" omogućeno je korišćenje inhalacionih anestetika u JIL: najčešće se koriste izofluran i sevofluran u kombinaciji sa opioidima. Zbog rizika od pojave nefrotoksičnih metabolita, maksimalna dozvoljena inspiratorna koncentracija je 1%. Ovakav način sedacije je naročito pogodan za bolesnike kod kojih je neophodna mehanička ventilaciju u dužem vremenskom periodu (duže od 2 nedelje), a pokazao je i da su troškovi lečenja manji.

Farmakološke karakteristike sedativa prikazane su na Tabeli 9.

Tabela 9. Farmakološke karakteristike sedativa

Lek	Početak dejstva	Poluvreme eliminacije	Aktivni metaboliti	Doza opterećenja IV	Doza održavanja IV	Neželjena dejstva
<b>Midazolam</b>	2–5 min	3–11 h	Da	0.01–0.05 mg/kg tokom nekoliko min	0.02–0.1 mg/kg/h	Resp. depresija, hipotenzija
<b>Lorazepam</b>	15–20 min	8–15 h	Ne	0.02–0.04 mg/kg ( $\leq 2$ mg)	0.02–0.06 mg/kg tokom 2–6 h ili 0.01–0.1 mg/kg/h ( $\leq 10$ mg/h)	Resp depresija, hipotenzija; propylene glycol acidoza, nefrotoksičnost
<b>Diazepam</b>	2–5 min	20–120 h	Da	5–10 mg	0.03–0.1 mg/kg	Resp. depresija, hipotenzija, flebitis
<b>Propofol</b>	1–2 min	Kratkotrajna upotreba = 3–12 hr dugoročna primena = $50 \pm 18.6$ h	Ne	5 $\mu$ g/kg/min tokom 5 min	5–50 $\mu$ g/kg/min	Resp. depresija, hipertrigliceridemija, pankreatitis, flebitis, hipertenzija
<b>Dexmedetomidin</b>	5–10 min	1.8–3.1 h	Ne	1 $\mu$ g/kg tokom 10 min	0.2–0.7 $\mu$ g/kg/h	Bradikardia, hipotenzija.

### Prekid ili smanjenje nivoa sedacije tokom dana

Prekid sedacije u toku dana se predlaže kod svih bolesnika ukoliko ne postoje kontraindikacije kao što su: povišen intrakranijalni pritisak, neuromišićna blokada, neophodan visok nivo ventilatorne podrške kao što je visok PEEP i  $FiO_2$ , neposredno nakon aortokoronarnog bajpasa. Cilj prekida sedacije tokom dana je, pre svega, da se identifikuje minimalna neohodna doza sedativa i opioida, da se proceni moždana funkcija i eventualno nastalo moždano oštećenje, kao i da se omogući izvođenje testova spontanog disanja u cilju što ranijeg ukidanja mehaničke ventilacije. Preporučuje se svakodnevno smanjenje doze sedativa ili prekid infuzije. Ukoliko je izvodljivo predlaže se takođe i smanjenje doze narkotika za 25-50%. Ukoliko je bolesnik budan i miran (na osnovu RASS 0 do -1, ili SAS 3-4), pokušati test spontanog disanja. Ukoliko bolesnik ne toleriše prekid sedacije, nastaviti sa kontinuiranom sedacijom uz redukciju prethodne doze za 50%.

Test spontanog disanja zahteva da je bolesnik budan i miran, hemodinamski stabilan, da je PEEP

$< 8$ ,  $FiO_2 < 0,6$ ,  $PH > 7,34$ ,  $SpO_2 > 90\%$ . Ukoliko nije ispunjen makar jedan od ovih kriterijuma, bolesnik nije spreman za test spontanog disanja. U slučaju da su ispunjeni svi napred navedeni kriterijumi, može se pristupiti testu spontanog disanja. Bolesnik tokom 1 minuta diše spontano na režimu CPAP, uz PEEP 3-5, Pressure support 5-10,  $FiO_2$  nepromenjen. Nakon jednog minuta izračunati index brzog plitkog disanja (Rapid Shallow Breathing Index (RSBI)), koji predstavlja količnik respiratorne frekvence i disajnog volumena u litrima. Ukoliko je  $> 105$ , u 95% slučajeva će test biti neuspešan. Kriterijumi za prekidanje testa su sledeći: respiratorna frekvencija veća od 35/min tokom 5 minuta;  $SpO_2 < 90\%$  duže od 2 minuta, promena srčane frekvence i krvnog pritiska za više od 20% u odnosu na bazalnu vrednost, upotreba pomoćne respiratorne muskulature, pojava anksioznosti. Bolesnika vratiti na prethodni režim ventilacije i ponovo pokušati sa testom spontanog disanja u sledećih 24h.

Ukoliko je RSBI  $< 105$ , kod 80% bolesnika će test biti uspešan. U tom slučaju nastaviti sa spontanom disanjem tokom naredna 2 sata, kontinuirano pratiti bolesnika i ukoliko su gasne analize nakon 2 sata zadovoljavajuće, eksutubirati bolesnika.

## ***Delirijum kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji***

Delirijum se definiše kao sindrom akutno nastale cerebralne disfunkcije sa promenom ili fluktuacijom bazalnog mentalnog statusa, odustvom pažnje, kao i pojavom neorganizovanog mišljenja ili poremećaja stanja svesti. Najvažnije karakteristike delirijuma su: 1) poremećen nivo svesti sa redukovanom sposobnošću fokusiranja, održavanja i prebacivanja pažnje, kao i 2) promena spoznaje okoline (odsustvo memorije, dezorijentacija, poremećaj govora) i nastanak poremećaja percepcije (halucinacije, zablude).<sup>16</sup> Drugi simptomi povezani sa delirijumom uključuju poremećaj spavanja, poremećenu psihomotornu aktivnost, emocionalne poremećaje (strah, anksioznost, bes, depresija, apatija, euforija). Razlikuju se tri oblika delirijuma, hiperaktivni delirijum (agitiran bolesnik), hipoaktivni delirijum (miran, letargičan bolesnik) i mešani oblik (kombinacija dva prethodna oblika). Pokazano je da je kod kritično obolelih bolesnika znatno veća učestalost hipoaktivnog delirijuma (to su mirni sedirani bolesnici) i ovaj oblik delirijuma obično ostaje neprepoznat i shodno tome neadekvatno lečen, jer je veća pažnja usmerena ka agitiranim bolesnicima.

Smatra se da je delirijum prisutan kod preko 80% bolesnika na mehaničkoj ventilaciji.<sup>17</sup> Značaj delirijuma se ogleda u tome što, s obzirom da predstavlja akutnu moždanu disfunkciju, predstavlja nezavistan prediktor povećanog mortaliteta, ukupne dužine lečenja bolesnika, kao i ukupne cene lečenja ovih bolesnika<sup>18</sup>. Predisponirajući faktori za nastanak delirijuma su pre svega osnovna bolest (sepsa-multiorganska disfunkcija), zatim jatrogeni činioci kao što su produžena ekspanzija sedativa i opioida, kao i faktori sredine (kao npr. produžena imobilizacija, veštačko osvetljenje, nedostatak dnevnog svetla). Kao najvažniji faktori rizika navode se starije životno doba (preko 65 godina), prethodna demencija, hipertenzija i/ili alkoholizam u anamnezi, kao i teška trauma. Prevencija pojave delirijuma treba biti bazirana na primeni nefarmakoloških mera (rana mobilizacija), farmakološkim merama i njihovoj kombinaciji.

Delirijum se efikasno može detektovati kako kod intubiranih, tako i kod neintubiranih bolesnika korišćenjem odgovarajućih skala. Pokazano je da su najefikasnije sledeće dve skale: The Confusion As-

essment Method for the ICU (CAM-ICU)- metoda za procenu konfuznosti i Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Pre izvođenja CAM-ICU, neophodno je prvo proceniti nivo svesti bolesnika (preporuka je da se koristi RASS skala). Ukoliko je RASS potvrđen nivo svest od  $\geq -3$ , može se izvesti CAM-ICU. Prilikom izvođenja ovog testa procenjuje se: 1) akutna promena mentalnog statusa; 2) nepažnja; 3) neorganizovano razmišljanje; 4) izmenjeno stanje svesti. Test je pozitivan ukoliko su prisutni 1 i 2 uz 3 ili 4. Preporuka je da se, poput kontrole nivoa bola i sedacije, svakodnevno vrši i monitoring delirijuma kod kritično obolelih. Sada se postavlja pitanje da li je to i izvodljivo, s obzirom da izvođenje CAM-ICU testa zahteva jedan određen nivo obučenosti i istreniranosti osoblja koje izvodi test.

U terapiji delirijuma najčešće se koristi haloperidol, i to pre svega hiperaktivnog tipa delirijuma. Međutim, ne postoje studije koje su potvrdile da primena haloperidola redukuje trajanje delirijuma kod kritično obolelih, za razliku od primene atipičnih antipsihotika. Studija<sup>19</sup> je pokazala da primena kvetiapina u kombinaciji sa haloperidolom značajno redukuje trajanje delirijuma. Takođe se ne preporučuje ni primena inhibitora acetilholinesteraze, kao što je rivastigmin, obzirom da je pokazano da njegova administracija dovodi do značajno većeg mortaliteta<sup>20</sup>. Posoban oprez je neophodan u terapiji delirijuma kod bolesnika sa produženim QT intervalom, zbog poznatog efekta ove grupe lekova (antipsihotika) na produženje QT intervala i moguće pojave torsade de pointes aritmija. Kada je reč o terapiji hipoaktivnog tipa delirijuma, ne postoje preporuke koji antipsihotik primeniti u ovom slučaju.

Kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji kod kojih je potvrđen delirijum, a koji zahtevaju kontinuiranu IV sedaciju, prednost treba dati dexmedetomidinu u poređenju sa benzodiazepinima, zbog dokazanog kraćeg trajanja delirijuma i niže stope mortaliteta.

## ***Načini primene lekova za analgesijaciju***

Najčešći način primene lekova je sistemska primena u vidu bolusa ili u vidu kontinuirane IV infuzije. Obe metode imaju svoje prednosti i nedostatke. Primenom bolusa obezbeđuje se brz početak dejstva i ukupna doza leka je manja, dok kontinuirana



IV infuzija sprečava velike varijacije u koncentraciji leka u plazmi i obezbeđuje kontinuirani nivo analgo-sedacije, ali je ukupna doza primenjenih lekova veća, dužina lečenja i cena lečenja su takođe značajno veće. Obično se započinje dozom opterećenja (-loading dozom) ili bržom infuzijom, te se nakon uspostavljanja zadovoljavajuće koncentracije leka u plazmi, brzina infuzije se smanjuje i titrira za svakog bolesnika individualno.

U cilju analgezije može se primeniti i regionalna epiduralna analgezija (lokalnim anestheticima, opioidnim analgeticima), kao i analgezija kontrolisana od strane bolesnika (patient control analgesia).

Istraživanja sprovedena u SAD-u su pokazala da oko 10% ukupnih troškova lečenja u JIL otpada na lekove. Od toga 15% na lekove koji se koriste u cilju analgo-sedacije.

Idealni lek koji se koristi u cilju analgo-sedacije bi trebalo da ima sledeće osobine: brz početak dejstva, predvidivu dužinu trajanja dejstva, bez aktivnih metabolita, laku titraciju doze, metabolizam koji ne podleže velikim varijacijama, brz oporavak nakon prestanka administracije leka, malo farmakoloških interakcija, veliki terapijski indeks i da nije skup. Naravno, ovakav idealan lek ne postoji.

## Zaključak

Kod svih bolesnika u JIL, pre svega kod onih koji zahtevaju mehaničku ventilaciju, neophodno prvo lečiti bol. Tek nakon uspostavljanja adekvatne analgezije procenjuje se potreba za sedativima (vodeći računa o sinergističkom efektu sedativa i analgetika). Nivo analgo-sedacije bi trebalo da se procenjuje svakodnevno, više puta na dan, na osnovu prethodno odabrane skale za procenu nivoa bola i nivoa sedacije. Nivo analgo-sedacije potrebno je prilagoditi ventilatornom režimu. Vitalni znaci ne treba da se koriste samostalno u proceni intenziteta bola već u kombinaciji sa nekom od skala za procenu nivoa bola. Neophodno je obezbediti adekvatnu analgeziju i prilikom proceduralnog bola. Za terapiju ne-neuropatskog bola prvi izbor lekova su IV opioidi.

Preporuka je održavanje površne sedacije, uz korišćenje RASS i SAS skale za procenu nivoa sedacije. Kod bolesnika koji dobijaju neuromišićne relaksante, neophodan je monitoring moždane funkcije. Preporučuje se prekid sedacije u toku dana, najbolje u jutranjim časovima, kako bi se

pratilo neurološko stanje bolesnika, sprečila pojava komplikacija i omogućilo postepeno smanjenje doze kao i odvajanje bolesnika od ventilatora. Prvo je potrebno uspostaviti adekvatnu analgeziju, a zatim proceniti potrebu za sedacijom. Za kontinuiranu sedaciju se predlažu ne-benzodiazepinski sedativi (dexmedetomidin i propofol), izbegavati benzodiazepine.

Preporuka je da se rutinski vrši monitoring delirijuma i što ranija mobilizacija bolesnika kako bi se redukovala incidenca i trajanje delirijuma. Izbegavati benzodiazepine u terapiji delirijuma, osim ukoliko nije nastao kao posledica alkoholne ili benzodiazepinske apstinencije.<sup>21</sup>

## Literatura

1. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6:249.
2. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al: A prospective study of pain at rest: Incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007;107:858–860.
3. Schelling G, Richter M, Roozendaal B, et al: Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1971–1980.
4. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26:651–659.
5. Puntillo KA, Miaskowski C, Summer G: Pain. In: *Pathophysiological Phenomena in Nursing: Human Responses to Illness*. Third Edition. Carrieri-Kohlman V, Lindsey AM, West CM (Eds). St. Louis, MO, Saunders, 2003, pp 235–255.
6. C. Mattia, G. Saviola, F. Paoletti et al. SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:769-805.
7. Knape JT, Adriaensen H, van Aken H, Blunnie WP, Carlsson C, Dupont M, Pasch T, Board of Anaesthesiology of the European Union of Medical Specialists: Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol* 2007, 24:563-567.
8. University of Pennsylvania Medical Center: Clinical practice guideline manual: analgesia and sedation in the ICU. 2003.
9. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, Schein RM, Spevetz A, Stone JR: Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary. *Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med* 1995, 23:1596-1600.

10. Daniel L Jackson. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review.

11. Ouimet S, Kavanagh M, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2006; [Epub ahead of print]. Multivariate analysis identified several risk factors for the development of delirium in nearly 32% of 764 medical and surgical ICU patients. Sedatives and analgesics increased the risk for delirium only when they were used to induce coma.

12. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, et al: A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001; 95:286–298.

13. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499.

14. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: Sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 30:2188–2196.

15. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al: Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653.

16. American Psychiatric Association: American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2006. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2006, pp 72–74.

17. Changing intensive care to improve life afterward—*WSJ.com*. Available at: <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704081604576144321242020948.html>. Accessed November 2011.

18. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al; SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med* 2010; 38:2311–2318.

19. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, et al: Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38:419–427.

20. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, et al: Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: A multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010; 376:1829–1837.

21. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.

## Revijalni članak

## POSTUPAK ODVAJANJA OD MEHANIČKE VENTILACIJE PLUĆA I KRITERIJUMI ZA EKSTUBACIJU

Dragana Unić-Stojanović<sup>1</sup>, Dejan Marković<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd<sup>2</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu<sup>3</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

## THE PROCESS OF WEANING FROM MECHANICAL VENTILATION AND THE CRITERIA FOR EXTUBATION

Dragana Unić-Stojanović<sup>1</sup>, Dejan Marković<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Department of Anesthesiology and intensive therapy, Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje Belgrade<sup>2</sup> School of Medicine, University of Belgrade<sup>3</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** Mehaničkaventilacija je spasonosna suportivna terapija, ali sama može da uzrokuje oštećenje pluća, dijafragmalnu disfunkciju i infekciju pluća. Odvajanje od mehaničke ventilacije (MV), kao proces postepenog smanjenja mehaničke ventilatorne potpore uzistovremeno uspostavljanje spontanog disanja, je neophodno u većine bolesnika. Odvajanje od ventilatora bi trebalo pokušati čim je klinički indikovano kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet. Najefikasniji metod odvajanja je sistematski pristup koji obuhvata svakodnevnu procenu spremnosti za odvajanje uz istovremeni prekid primene sedativne terapije i izvođenje testa spontanog disanja.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, odvajanje, protokol, ekstubacija

**Summary.** Mechanical ventilation is a life-saving supportive therapy, but it can also cause lung injury, diaphragmatic dysfunction, and lung infection. Weaning, the gradual withdrawal of mechanical ventilation and concomitant resumption of spontaneous breathing, is unnecessary in most patients. Ventilator weaning should be attempted as soon as clinically indicated, to minimize morbidity and mortality. The most effective method of weaning follows a systematic approach that includes a daily assessment of weaning readiness, in conjunction with interruption of sedation infusions and spontaneous breathing trials.

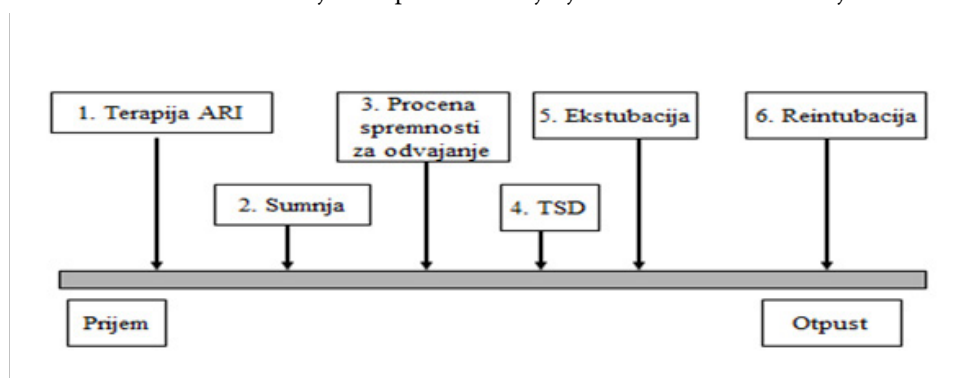
**Key words:** mechanical ventilation, weaning, protocol, extubation

## Uvod

Odvajanje od mehaničke ventilacije (MV) je proces postepenog smanjenja mehaničke ventilatorne potpore i ekstubacija bolesnika. U procesu odvajanja od MV definišu sledeći stadijumi, počev od stadijuma intubacije i započinjanja mehaničke ventilacije preko započinjanja odvajanja do konačnog prekida MV i uspešne ekstubacije bolesnika<sup>1</sup>. Mogu de definisati sledeći stadijumi: 1. terapija akutne respiratorne insuficijencije; 2. sumnja da je odvajanje moguće; 3. procena spremnosti bolesnika za proces odvajanja; 4. test spontanog disanja (TSD); 5. ekstubacija i 6. reintubacija<sup>2</sup>. (Grafikon 1)

Kasno prepoznavanje stadijuma 2, tj. kasno postavljanje sumnje da je odvajanje moguće, i započinjanje stadijuma 3, tj. procene spremnosti bolesnika za odvajanje, sunajčešći razlozi za odlaganje odvajanja od MV. Smatra se da vreme provedeno u procesu odvajanja od MV čini 40-50% trajanja mehaničke ventilacije<sup>3-5</sup>. Pokazano je da se mortalitet povećava sa produženim trajanjem mehaničke ventilacije<sup>5</sup>, što se delimično može objasniti nastankom komplikacija produžene MV, posebno sa nastankom traume disajnog puta i pneumonije udružene sa ventilatornom potporom<sup>2</sup>. Bickenbach i sar.<sup>6</sup> su pokazali da produženo odvajanje i mehanička ventilacija su nezavisni prediktori dužine lečenja u jedinici intenzivnog lečenja (JIL)

Grafikon 1. Stadijumi u procesu odvajanja od mehaničke ventilacije



Legenda: ARI - akutna respiratorna insuficijencija, TSD - test spontanog disanja

i 1-godišnjeg mortaliteta. Takođe mehanička ventilacija povećava troškove lečenja<sup>7</sup>. Tholle i sar.<sup>8</sup> su pronašli da neuspešna ekstubacija kada se poredi sa uspešnom, je udružena sa značajnim kliničkim pogoršanjem bolesnika. Bolesnici na produženoj mehaničkoj ventilaciji čine 6% svih ventiliranih bolesnika ali zauzimaju 37% resursa u jedinici intenzivnog lečenja<sup>2</sup>.

Procenjuje se da je incidencija neplanirane ekstubacije oko 0.3-16%<sup>9</sup>. U većini slučajeva (oko 83%), neplanirana ekstubacije potiče od samog bolesnika, dok samo u 17% slučajeva nastala je slučajno<sup>9</sup>. Oko 50% bolesnika koji se sami ekstubiraju tokom procesa odvajanja od MV nije potrebno reintubirati<sup>9</sup>, što ukazuje da se bolesnici drže na mehaničkoj ventilatornoj potpori duže nego što je potrebno. Odlaganje u ekstubaciji bolesnika od momenta spremnosti za ekstubaciju povećava mortalitet. U studiji Coplina i sar.<sup>10</sup>, mortalitet je bio 12% u bolesnika u kojih nije bilo odlaganja ekstubacije, i 27% kada je ekstubacija odložena. Iz tog razloga, kriterijumi za procenu spremnosti da se bolesnik odvoji od MV, trebalo bi da budu sistematski evaluirani svakog dana kako bi se promptno započelo odvajanje od MV čim bolesnik postane spreman<sup>10</sup>. Na taj način se skraćuje proces odvajanja i ukupno trajanje MV<sup>4</sup>.

### **Definisanje uspešnosti odvajanja od mehaničke ventilacije**

U većini studija, neuspešno odvajanje od mehaničke ventilacije se definiše kao neuspešni test spontanog disanja ili kao potreba za reintubacijom unutar 48h nakon ekstubacije. Neuspešni TSD je definisan prisustvom 1) objektivnih pokazatelja, kao što su: tahipneja, tahikardija, hipo/hipertenzi-

ja, hipoksemija ili acidemija i 2) subjektivnih pokazatelja, kao što su: agitacija ili distres, poremećaj stanja svesti, znojenje ili dispneja<sup>4</sup>.

Prediktori neuspešne ekstubacije<sup>2</sup> su hipersekrecija,  $pCO_2 > 45$  mmHg, trajanje MV duže od 72h, poremećaj gornjih disajnih puteva i prethodni neuspešni pokušaj odvajanja.

Predložena je podela bolesnika u tri grupe prema težini i dužini trajanja odvajanja od MV<sup>9</sup>: bolesnici koji se jednostavno odvoje od MV, bolesnici kod kojih je otežano odvajanje i bolesnici kod kojih je produženo odvajanje od MV. (Tabela 1) Rezultati studije Panuelasa i sar.<sup>12</sup> su pokazali da oko 55% bolesnika može biti klasifikovano kao jednostavno odvajanje, oko 39% kao otežano odvajanje i oko 6% bolesnika kao produženo odvajanje.

### **Patofiziologija neuspešnog odvajanja**

U procesu odvajanja od MV neophodno je razmotriti potencijalno reverzibilne uzroke neuspešnog odvajanja od MV kao što su: srčano opterećenje, respiratorno opterećenje, neuromišićna slabost (centralna i periferna), neurofiziološki faktori, neuromišićna slabost kritične bolesti, metabolički i endokrini poremećaji. (Tabela 2)

### **Procena spremnosti bolesnika za odvajanje od MV**

Produženo trajanje MV je udruženo sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Iz tog razloga, odvajanje od MV trebalo bi započeti što je ranije moguće. Proces odvajanja započinje procenom spremnosti bolesnika za odvajanje, iza koje sledi test spontanog disanja koji predstavlja dijagnostički

Tabela 1. Klasifikacija bolesnika prema procesu odvajanja

Grupa/kategorija	Definicija
<b>Jednostavno odvajanje</b>	Bolesnici koji bez teškoća prođu proces od započinjanja odvajanja do ekstubacije pri prvom pokušaju
<b>Otežano odvajanje</b>	Bolesnici kod kojih je prvi pokušaj odvajanja neuspešan i kod kojih je potrebno do tri TSD ili do 7 dana od prvog TSD do uspešnog odvajanja
<b>Produženo odvajanje</b>	Bolesnici kod kojih su bar tri pokušaja odvajanja neuspešna ili kod kojih je potrebno više od 7 dana odvajanja posle prvog TSD

Legenda: TSD=test spontanog disanja

Tabela 2. Uobičajena patofiziološka stanja koja utiču na sposobnost odvajanja od mehaničke ventilacije

Patofiziološki faktor	Uzroci
<b>Respiratorno opterećenje</b>	Povećani disajni rad: neadekvatan mod ventilacije Smanjena plućna komplijansa: pneumonija, kardijalni i nekardijalni edem pluća, fibroza, difuzni plućni infiltrati, krvarenje u plućnom parenhimu Bronhokonstrikcija Povećan otpor u disajnim putevima: tokom TSD - endotrahealni tubus; posle ekstubacije- edem glotisa, povećana sekrecija u disajnim putevima, retencija sputuma
<b>Srčano opterećenje</b>	Srčana insuficijencija koja prethodi nastanku kritičnog oboljenja Povećan srčani rad koji dovodi do nastanka insuficijencije: povećana metabolička potrošnja, dinamička hiperinflacija, sepsa
<b>Neuromišićni</b>	Depresija centralnog stimulusa (metabolička alkalozna, MV, sedativi/hipnotici) Insuficijencija neuromišićnog respiratornog sistema
<b>Neurofiziološki</b>	Delirijum Anksioznost, depresija
<b>Metabolički</b>	Metabolički poremećaji, primena kortikosteroida Hiperglikemija
<b>Ishrana</b>	Gojaznost, neadekvatna ishrana Ventilatorom indukovani poremećaji funkcije dijafragme
<b>Anemija</b>	

Legenda: TSD=test spontanog disanja, MV - mehanička ventilacija

test za određivanje verovatnoće uspešnog izvođenja ekstubacije.

Procena spremnosti za odvajanje od MV je prvi korak u procesu odvajanja koji počinje izlečenjem respiratorne insuficijencije i/ili stanja koje je dovelo do mehaničke ventilacije. U Tabeli 3 su prikazani pokazatelji spremnosti bolesnika za odvajanje od MV. Prisustvo navedenih kriterijuma treba smatrati pokazateljima verovatno ali ne i obavezno uspešnog odvajanja od MV. Takođe, bolesnici koji neispunjavaju sve kriterijume iz Tabele 3 se mogu uspešno

odvojiti od MV, tako da svi navedeni kriterijumi ne moraju simultano da budu ispunjeni da bi započeo proces odvajanja od MV. Monako i sar.<sup>13</sup> su pokazali da su disajni volumen (DV), minutna ventilacija (MV), respiratorna frekvencija (RF) i odnos RF/DV su loši prediktori ranog uspešnog odvajanja u 73 kohorti bolesnika koji su bili duže od 24h na mehaničkoj ventilaciji. Imajući u vidu ograničenja tih jednostavnih indeksa u predviđanju uspešnosti ishoda odvajanja dovodi do ispitivanja njihove upotrebe kao dinamičkih i promenljivih varijabli<sup>25</sup>.

Tabela 3. Procena spremnosti bolesnika za odvajanje od mehaničke ventilacije.

Klinički pokazatelji	Adekvatan kašalj Odsustvo obilne traheobronhijalne sekrecije Rezolucija akutne bolesti zbog koje je bolesnik intubiran
Objektivni parametri	Klinička stabilnost Stabilni kardiovaskularni status (SF < 140/min, sistolni KP 90-160 mmHg, odsutna ili minimalna vazopresorna terapija) Stabilni metabolički status Adekvatna ventilatorna funkcija: RF ≤ 35 udaha/min, MIP ≤ -20 - -25 cmH <sub>2</sub> O, DV > 5 ml/kg, VC > 10 ml/kg, RF/VT < 105 udaha/min/L Nema značajne respiratorne acidoze Adekvatna oksigenacija: SaO <sub>2</sub> > 90% pri FiO <sub>2</sub> ≤ 0.4 (ili PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 150 mmHg), PEEP ≤ 8 cmH <sub>2</sub> O Adekvatno stanje svesti: bez sedacije ili adekvatno stanje svesti na sedaciji (ili stabilan neurološki bolesnik)

Legenda: SF = srčana frekvencija, KP = krvni pritisak, RF = respiratorna frekvencija, MIP = maksimalni inspiratorni pritisak, DV = disajni volume, VC = vitalni kapacitet, SaO<sub>2</sub> = saturacija arterijske krvi kiseonikom, PEEP = pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma

Jang i Tobin (Yang i Tobin)<sup>15</sup> su pokazali da da odnos RF/DV (rapid shallow breathing index - RSBI) meren tokom prvog minuta spontanog disanja na sobnom vazduhu je dobar prediktor ishoda odvajanja ako je vrednost 105 udaha/min/L ili manje. Međutim, neke studije su pokazale da postoji značajna lažno pozitivna prediktivna vrednost RSBI i da prediktivna moć opada u bolesnika ventiliranih duže od 8 dana, bolesnika sa hroničnom obstruktnom bolešću pluća (HOBP) i starijih bolesnika. Nedavno, pokazano je da RSBI meren rano tokom TSD ima nisku senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost u predviđanju ishoda TSD<sup>16</sup>, pošto je njegova vrednost pod uticajem moda ventilacije<sup>14</sup>. Pokazano je da serijsko merenje RF/DV odnosa tokom TSD posle prve izmerene vrednosti 105 i manje nema dobru prediktivnu vrednost u predviđanju neuspešnosti ekstubacije kada se kao granična vrednost koristi 105 i manje<sup>17</sup>. Nedavno, Segal (Segal) i sar.<sup>18</sup>, su pokazali da relativno povećanje vrednosti za oko 20% tokom 2h TSD je bolji prediktor uspešnosti odvajanja nego određivnje samo jedne vrednosti RSBI.

### Test spontanog disanja

Većina bolesnika se mogu uspešno odvojiti od MV posle prvog pokušaja. Test spontanog disanja (TSD) je glavni dijagnostički test kojim se direktno procenjuje spremnost bolesnika za uspešno odvajanje od MV i ekstubaciju. TSD se sastoji u disanju preko T nastavka ili niskog nivoa potpore pritiskom

(5-8 cmH<sub>2</sub>O kod odraslih, ili 10 cmH<sub>2</sub>O kod dece) sa ili bez 5 cmH<sub>2</sub>O PEEPa. Tačno trajanje testa koje najbolje odražava spremnost za odvajanje od MV nije poznato. Međutim, najviše dokaza podržava izvođenje testa tokom 30-120min.

Veliki broj studija je istraživao metodologiju sprovođenja TSD. Nije pokazano postojanje razlike u procentu bolesnika koji uspešno prođu test spontanog disanja i budu ekstubirani kada se pravi poređenje izvođenja TSD preko T-nastavka i TSD primenom niskog nivoa potpore pritiskom (PP 7 ili 8 cmH<sub>2</sub>O u odraslih ili 10 cmH<sub>2</sub>O u dece)<sup>19</sup> ili primenom ventilacije kontinuirano pozitivnim pritiskom u disajnim putevima (CPAP)<sup>20</sup>. Takođe, primena automatske tubusne kompenzacije (ATK) koja je podešena za pretpostavljeni otpor tubusa, je bar podjednako efikasna kao i primena niskog nivoa potpore pritiskom<sup>2</sup>. Jedina prednost potpore pritiskom u odnosu na T-nastavak ili CPAP je mogućnost da se prevaziđe disajni rad nametnut od strane ventilatora i trahealnog tubusa<sup>21</sup>.

Odvajanje od MV je podjednako uspešno posle testa spontanog disanja trajanja 30min i trajanja 120 min<sup>22</sup>. Ne postoje relevantni podaci o neophodnosti primene TSD dužeg trajanja u bolesnika koji su prethodno neuspešno odvojeni.

Pokazano je da samo 13% bolesnika koji uspešno prođu TSD i budu ekstubirani, moraju biti reintubirani<sup>2,23</sup>. Međutim, ako su bolesnici ekstubirani posle neuspešnog TSD, čak 40% morabit reintubirano<sup>24</sup>. Bolesnici koji uspešno prođu test spontanog disanja trebalo bi da budu ekstubirani, ako su

zadovoljavajućeg neurološkog statusa i bez obilne bronhijalne sekrecije i opstrukcije disajnih puteva.

Ako se proceni da je izvođenje testa spontanog disanja neuspešno (Tabela 4), trebalo bi ispitati moguće reverzibilne uzroke neuspešnog odvajanja od MV. TSD bi trebalo svakodnevno ponavljati kako bi se najranije odredilo kada bolesnik može biti eksubiran.

Bolesnici koji ne prođu prvi TSD trebalo bi da budu na modu MV koji ne dovodi do zamora (asistirano kontrolisana ventilacija ili potpora pritiskom).

### **Protokoli za odvajanje od mehaničke ventilacije**

Protokoli za odvajanje od MV predstavljaju strukturisane vodiče za odvajanje od MV. Tipično, sastoje se od tri komponente: liste objektivnih kriterijuma za procenu spremnosti za odvajanje; vodiča za smanjenje mehaničke ventilatorne potpore ili „testiranje spremnosti“ i liste kriterijuma za ekstubaciju<sup>25</sup>. Skorašnja meta-analiza je poredila odvajanje po protokolu i bez protokola i pokazano je da protokolisano odvajanje smanjuje trajanje MV za oko 25%<sup>25</sup>.

### **Uloga različitih modova ventilacije u procesu odvajanja od MV**

U bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, prevalenca neuspešnog odvajanja je oko 31% (26-42%)<sup>2,4</sup>. Kada se posle inicijalnog pokušaja spontanog disanja ne postigne uspešno odvajanje od mehaničke ventilacije, neophodno je izabrati adekvatan mod ventilacije kako bi se održala ravnoteža između kapaciteta respiratornog sistema i opterećenja, da bi se izbegla mišićna atrofija dijafragme i olakšao proces odvajanja.

Podaci iz literature ukazuju da potpora pritiskom je uobičajeni mod ventilacije posle inicijalno neuspešnog testa spontanog disanja. Primena potpore pritiskom je takođe korisna u procesu odvajanja od MV posle nekoliko neuspešnih pokušaja spontanog disanja. Ne savetuje se primena sinhronizovane intermitentne mandatorne ventilacije (SIMV) kao jedinog moda odvajanja od MV. Postoji malo podataka o istovremenoj primeni SIMV i potpore pritiskom (kombinovano).

Pokazatelji neuspešne ekstubacije su prikazani u Tabeli 5. Prevalenca neuspešne ekstubacije je 6.3-17.7% i značajno je povezana sa povećanim mortalitetom<sup>2,4</sup>.

Tabela 4. Kriterijumi za neuspešan TSD. Pokazatelji neuspešnog odvajanja od MV

Klinički, subjektivni pokazatelji	Agitacija i anksioznost Depresija stanja svesti Znojenje Cijanoza Povećana aktivnost pomoćne disajne muskulature Dispneja
Objektivni pokazatelji	$\text{PaO}_2 \leq 50-60 \text{ mmHg}$ na $\text{FiO}_2 \geq 0.5$ ili $\text{SaO}_2 < 90\%$ $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ ili porast $\text{PaCO}_2$ za $> 8 \text{ mmHg}$ $\text{pH} < 7.32$ ili smanjenje $\text{pH}$ za $\geq 0.07 \text{ pH jedinica}$ $\text{RF/VT} > 105 \text{ breaths/min/L}$ $\text{RF} > 35 \text{ udaha/min}$ ili porast za $\geq 50\%$ $\text{SF} > 140 \text{ udara/min}$ ili povećanje za $\geq 20\%$ Sistolni KP $> 180 \text{ mmHg}$ ili porast za $\geq 20\%$ Sistolni KP $< 90 \text{ mmHg}$ Poremećaji srčanog ritma

Tabela 5. Pokazatelji neuspješne ekstubacije

Pokazatelji neuspješne ekstubacije
RF > 25 udaha/min tokom 2h
SF > 140 udara/min ili održavano povećanje ili smanjenje za $\geq 20\%$
Klinički pokazatelji respiratornog mišićnog zamora ili povećanog disajnog rada
SaO <sub>2</sub> < 90%, PaO <sub>2</sub> < 80 mmHg na FiO <sub>2</sub> $\geq 0.5$
Hiperkapnija (PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg ili $\geq 20\%$ posle ekstubacije), pH < 7.33

Legenda: RF - respiratorna frekvencija; SF - srčana frekvencija, SaO<sub>2</sub> - saturacija arterijske krvi kiseonikom; PaO<sub>2</sub> - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; PaCO<sub>2</sub> - parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi

U procesu odvajanja od MV ispituje se primena neinvazivne ventilacije (NIV) i to u tri različite indikacije: kao alternativni mod odvajanja posle neuspješnog prvog testa spontanog disanja (sličan nivo ventilatorne potpore može biti isporučen NIV u poređenju sa potporom pritiskom u bolesnika sa HOBP koji ne tolerišu spontano disanje<sup>2,26,27</sup>), kao profilaktička mera nakon ekstubacije bolesnika koji nisu razvili ARI ali imaju visok rizik za njen nastanak<sup>28</sup> i kao terapija ARI nastale unutar 48h posle ekstubacije bolesnika<sup>29</sup>. NIV nije generalno preporučena ni za jednu gore navedenu indikaciju ali može imati svoje mesto u procesu odvajanja u bolesnika sa hiperkapničnom respiratornom insuficijencijom, posebno u bolesnika sa HOBP.

### Traheostomija

Retrospektivna analiza<sup>30</sup> uticaja traheostomije na proces odvajanja od MV je pokazala da nema razlike u dužini procesa odvajanja u odnosu na moment izvođenja traheostomije (do 4 dana, od 5.9 dana ili duže od 10 dana), iako traheostomija izvedena unutar 4 dana je udružena sa smanjenjem trajanja mehaničke ventilacije i sa njom povezanim rizicima.

### Zaključak

U procesu odvajanja od mehaničke ventilacije od posebnog značaja je prepoznavanje pacijenata koji mogu da budu uspešno ekstubirani i izvođenje ekstubacije. Većina pokazatelja uspešnosti odvajanja od mehaničke ventilacije imaju ograničenu vrednost.

### Literatura

1. Tobin MJ. Role and interpretation of weaning predictors. As presented at the 5th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS, ATS, ESICM, SCCM and SRLF; Budapest, April 28-29, 2005. Available at [www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814).
2. Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29:1033-1056. DOI: 10.1183/09031936.00010206
3. Esteban A, Alia I, Ibanez J, et al. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 1994; 106: 1188-1193.
4. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335: 1864-1869.
5. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physiciandirected weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1997; 25: 567-574.
6. Bickenbach J, Fries M, Rex S, et al. Outcome and mortality risk factors in long term treated ICU patients: a retrospective analysis. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:427-438.
7. Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. *Crit Care Med* 2004; 32: 2247-2253.
8. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, et al. Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011; 39(12):2612-2618.
9. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002; 28: 535-546.
10. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD, et al. Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1530-1536.
11. Brochard L. Pressure support is the preferred weaning method. As presented at the 5th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS,



ATS, ESICM, SCCM and SRLF; Budapest, April 28–29, 2005. Available at [www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814).

12. Pennuelas R, Frutos-Vivar F, Cristina Fernandez C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:430-437.

13. Monaco F, Drummond GB, Ramsay P, et al. Do simple ventilation and gas exchange measurements predict early successful weaning from respiratory support in unselected general intensive care patients? *Br J Anaesth* 2010; 105:326-333.

14. BouAkl I, Bou-Khalil P, Kanazi G, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25:42-47.

15. Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. *N Engl J Med* 1991; 324:1445-1450.

16. Boutou AK, Abatzidou F, Tryfon S, et al. Diagnostic accuracy of the rapid shallow breathing index to predict a successful spontaneous breathing trial outcome in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 2011; 40:105-110.

17. Teixeira C, Zimmerman-Teixeira PJ, Hoher JA, et al. Serial measurements of f/VT can predict extubation failure in patients with f/VT 105? *J Crit Care* 2008; 23:572-576.

18. Segal LN, Oei E, Oppenheimer BW, et al. Evolution of pattern of breathing during a spontaneous breathing trial predicts successful extubation. *Intensive Care Med* 2010; 36:487-495.

19. Jones DP, Byrne P, Morgan C, et al. Positive end-expiratory pressure versus T-piece. Extubation after mechanical ventilation. *Chest* 1991; 100:1655-1659.

20. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002; 28:1058-1063.

21. Molina-Saldarriaga FJ, Fonseca-Ruiz NJ, Cuesta-Castro DP, et al. Spontaneous breathing trial in chronic obstructive pulmonary disease: continuous positive airway pressure (CPAP) versus T-piece. *Med Intensiva* 2010; 34:453-458.

22. Perren A, Domenighetti G, Mauri S, et al. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-min or 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 2002; 28:1058-1063.

23. Farias JA, Retta A, Alia I, et al. A comparison of two methods to perform a breathing trial before extubation in paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 2001; 27:1649-1654.

24. Zeggwagh AA, Abouqal R, Madani N, et al. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intensive Care Med* 1999; 25:1077-1083.

25. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, et al. Protocolized versus nonprotocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult

patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006904.

26. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:70-76.

27. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, et al. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure. A prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:86-92.

28. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:589-595.

29. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350:2452-2460.

30. Bickenbach J, Fries M, Offermanns V, et al. Impact of early vs. late tracheostomy on weaning: a retrospective analysis. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77(12):1176-1183.



## Revijalni članak

MEHANIČKA VENTILACIJA PLUĆA  
KOD DECEIvana Petrov Bojičić<sup>1,2</sup>, Dušica Simić<sup>1,2</sup>, Ivana Budić<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Univerzitetska dečija klinika, Beograd<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu<sup>3</sup>Klinika za dečiju hirurgiju i ortopediju, Klinički Centar Niš<sup>4</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u NišuMECHANICAL VENTILATION OF  
PEDIATRIC PATIENTSIvana Petrov Bojičić<sup>1,2</sup>, Dušica Simić<sup>1,2</sup>, Ivana Budić<sup>3,4</sup><sup>1</sup> University Children's Hospital, Belgrade<sup>2</sup> School of Medicine, University of Belgrade<sup>3</sup> Clinic for Pediatric Surgery, Clinical Center Niš<sup>4</sup> School of Medicine, University of Nis

**Sažetak.** Tokom poslednjih godina razvijen je sve veći broj oblika primene ventilacije pozitivnim pritiskom koji omogućavaju veći komfor i bezbednost bolesnika. I pored toga nema jedinstvenog protokola za primenu mehaničke ventilacije kod dece. Ne postoji optimalni mod ventilacije ni za jedno oboljenje niti optimalni način za odvikavanje od istog. Obzirom da se stanje pacijenta tokom vremena menja, potrebno je menjati i način mehaničke ventilacije pacijenta.

Ipak njihovo poznavanje je jedno od najvažnijih znanja pedijatra intenziviste kao i pedijatrijskog anesteziologa i zahteva stalno usavršavanje i timski rad.

**Ključne reči:** mehanička ventilacija, deca, odvikavanje

**Summary.** Although the techniques of mechanical ventilation have been improved over the last few years to be comfortable and safe for the patients, there is no unique protocol for mechanical ventilation of pediatric patients. There is no consensus which ventilator mode is the best for a particular disease and what is the best way to wean from it. Patient's condition changes during the time, so it is necessary to change the parameters of mechanical ventilation too.

Caring for a mechanically ventilated neonate or a little child is one of the most important and most scarring duties of a pediatrician and anesthesiologist in the intensive care unit and demands consistent improvement as well as a good team work.

**Key words:** mechanical ventilation, children, weaning

## Uvod

Mehanička ventilacija (MV) pluća, kao najznačajnija mera respiratorne potpore, predstavlja integralni deo intenzivne terapije pedijatrijskih bolesnika i značajno doprinosi povoljnom ishodu kako akutno nastalih patoloških stanja tako i pogoršanjima pojedinih hroničnih oboljenja.

MV ima za cilj da omogući normalnu ventilaciju i oksigenaciju, kao i da smanji disajni rad pacijenta tokom oporavka od respiratorne insuficijencije, a da pri tome sekundarna oštećenja pluća budu minimalna. Respiratorni sistem novorođenčeta i male dece je nezreo i nestabilan pa postoji predispozicija

za nastanak atelektaza, opstrukcije, povišene plućne vaskularne rezistencije i edema pluća.

Najčešći razlozi primene mehaničke ventilacije kod novorođenčadi su<sup>1</sup>:

- Asfiksija na porođaju sa perzistentnom bradikardijom < 80/min i Apgar skorom < 4 u prvoj minuti
- Sindrom mekonijalne aspiracije (MAS)
- Respiratorni distress sindrom (RDS)
- Insuficijencija kardiovaskularnog sistema
- Apnea usled nezrelosti centralnog nervnog sistema
- Hirurške bolesti (postoperativno).

Ostale indikacije za mehaničku potporu ventilacije kod pedijatrijskih pacijenata su:

- Osnovno i prošireno održavanje života tokom kardiopulmonalne reanimacije
- Opšta endotrahealna anestezija
- Postoperativna profilaktička ventilacija pluća
- Dekompenzovana respiratorna slabost različite etiologije.

Mehanička ventilacija može biti neinvanzivna i invanzivna kada podrazumeva intubaciju ili traheostomiju. Neinvanzivna mehanička ventilacija (NIV) sprovodi se putem maske i prvi put je primenjena krajem osamdesetih godina u terapiji noćne hipoventilacije<sup>2</sup>. Pri njoj primeni smanjen je rizik nastanka nozokomijalnih infekcija, nije potreban boravak u jedinicama intenzivnog lečenja, što smanjuje troškove lečenja, nema potrebe za sedacijom, pacijent se može enteralno hraniti i pokretljiviji je.

Tokom poslednjih godina razvijen je sve veći broj oblika primene ventilacije pozitivnim pritiskom koji omogućavaju veći komfor i bezbednost bolesnika i pored toga nema jedinstvenog protokola za primenu mehaničke ventilacije kod dece. Ne postoji optimalni mod ventilacije ni za jedno oboljenje niti optimalni način za odvikavanje od istog<sup>3</sup>. Obzirom da se stanje pacijenta tokom vremena menja, potrebno je menjati i način mehaničke ventilacije pacijenta.

Bez obzira koji način izaberemo, primarni faktori na koje treba misliti su:

- Komponente svakog individualnog udaha, da li smo odredili pritisak, volumen, vreme ili su ove varijable promenljive.
- Način trigerovanja udaha na mehaničkoj ventilaciji.
- Način na koji se završava ovaj udah.
- Potencijalne komplikacije i načine na koje se mogu sprečiti ova oštećenja.
- Metode kojima se može poboljšati sinhronizacija pacijenta i respiratora.
- Observacije tokom mehaničke ventilacije pacijenta koje omogućavaju bezbednu i efektivnu ventilaciju gde je od značaja timski rad srednjeg medicinskog kadra i lekara.

Najvažnije kod izbora moda ventilacije je izbor vrste inspiratornog protoka. Za ventiliranje prematurusa koristi se protok od 6-8 L/min, kod beba male porođajne težine 4 L/min, a iznad 3,5 kg telesne težine 10-12 L/min<sup>4</sup>. Akcelerirajući šablon inspira-

tornog protoka isporučuje najveći protok na kraju inspirijuma, kada su jači efekti otpora i elasticiteta. On produkuje veći vršni pritisak (peak inspiratory pressure - PIP) i retko se koristi u kliničkoj praksi.

Decelerirajući obrazac isporučuje maksimalni protok na početku inspiracije, kada su otpor i elasticitet smanjeni. Inspiratorni protok opada tokom inspiracije kako isporučeni volumen gasa raste. PIP je niži, dok je srednji pritisak u disajnim putevima (MAP) viši nego u ventilaciji konstantnim protokom i duže se održava. Prednost decelerirajućeg obrasca je što ne dovodi do hemodinamskih poremećaja, pa se sa uspehom može primenjivati kod stanja sa smanjenom komplijansom (ALI, ARDS) gde je PIP smanjen, a MAP povišen<sup>5</sup>. Upotrebljava se kod pritiskom kontrolisane ili pritiskom regulisane volumenom kontrolisane ventilacije.

Odgovarajuća vrsta inspiratornog protoka primenjuje se u skladu sa kliničkim stanjem. U stanjima sa velikim otporom (astma, bronhiolitis i sl.) pritisak u disajnim putevima se može smanjiti izbegavanjem sistema sa visokim inspiratornim protokom<sup>5</sup>.

### ***CPAP (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima)***

Najjednostavniji vid mehaničke ventilacije je nazalni CPAP, veoma koristan kod dece čija su pluća sklona kolapsu, kao u slučaju RDS (respiratornog distres sindroma) i pneumonije. Smanjujući disajni rad i povećavajući FRC (funkcionalni rezidualni kapacitet), CPAP poboljšava oksigenaciju i ventilaciju.

Može se koristiti i kod odvikavanja od respiratora.

### ***Konvencionalna mehanička ventilacija***

Postoji nekoliko modova konvencionalne mehaničke ventilacije koji se prvenstveno razlikuju po tome kako interferiraju sa spontanom disanjem bolesnika.

**IMV (intermitentna mandatorna ventilacija):** ovaj modus generiše određeni broj respiracija nezavisno od respiratornog ciklusa bolesnika. Teoretski, mana ovog modusa je da pacijent može spontano da udahne i da dobije udah od ventilatora istovremeno ili tokom ekspirijuma, što dovodi do hiperinflacije i visokog vršnog pritiska u disajnim putevima.

**SIMV (sinhronizovana intermitentna mandatorna ventilacija):** u ovom modusu se ventilacija sinhronizuje sa inspiratornim naporima bolesnika. Mandatorne ventilacije mogu biti regulisane pritiskom ili volumenom. Ovaj modus predstavlja najčešće korišćen modus konvencionalne ventilacije koji se koristi u neonatalnoj jedinici intenzivnog lečenja.

**A/C (Asistirana-kontrolisana ventilacija):** modus u kome se svaki inspiratorni pokušaj bolesnika asistira i često se koristi kao modus za odvikavanje od respiratora.

**PSV (pritiskom podržana ventilacija):** početak i kraj insuflacije ventilatora su određeni respiratornim naporima pacijenta. Podešava se samo pritisak, sve ostale varijable zavise od pacijenta i zavisno od pritiska, potpora može biti potpuna ili pacijent diše samostalno. Takođe se često koristi kao modus za odvajanje od respiratora.

U svakom modu, konvencionalna mehanička ventilacija dovodi do širenja pluća obezbeđujući udahe sa određenim vršnim inspiratornim pritiskom (PIP) iznad osnovnog pritiska otvaranja (pozitivan end-ekspiratorni pritisak ili PEEP) za određeno inspiratorno vreme (Ti). Tako se možemo koristiti različitim manevrima i podešavanjima parametara mehaničke ventilacije da bi postigli zadovoljavajuće gasne analize.

U cilju poboljšanja oksigenacije možemo: povećavati PEEP, PIP, Ti, kao i respiratornu frekvencu.

Obzirom da je disajni volumen (Vt) proporcionalan razlici PIP-PEEP ili  $\Delta P$ , manevri u cilju poboljšanja ventilacije su: povećanje respiratorne frekvence, povećanje PIP-a, smanjenje PEEP-a, povećanje Ti (kod neke dece ovo može dovesti do zarobljavanja vazduha i smanjivanja ventilacije) i povećanje disajnog volumena.

Nivo Vt je najvažniji u određivanju adekvatne i bezbedne alveolarne ventilacije. Volumenom kontrolisana ventilacija ima prednost nad pritiskom kontrolisanom jer se kod nje Vt ne može kontrolisati pri svakom udahu, te se smenjuju hipoventilacija i hiperdistenzija<sup>6</sup>.

Mali pacijenti su pod većim rizikom od povrede pluća ventilatorom, hipoksije i hiperkapnije ukoliko Vt nije adekvatan<sup>7</sup>. Ukoliko je Vt premali, javljaju se atelektaze i poremećaj odnosa ventilacija-perfuzija, tada je potreban veći MAP ili PIP da se otvore kolabirane alveole što može izazvati barotraumu<sup>8</sup>. Atelektaza se može rešiti povećanjem Vt i/ili PEEP-a.

Početni Vt treba da iznosi<sup>4</sup>:

- Novorođenče: 6-8 ml/kg
- prematurus :5-7 ml/kg
- novorođenče sa teškim RDS :1-1,5ml/kg

Preporučene početne vrednosti Ti kod novorođenčeta, zavisno od patologije:

- RDS: 0,2-0,35 sec
- PPHN (perzistentna plućna hipertenzija): 0,2-0,4sec (Te ne sme biti < 0,4)
- MAS (sindrom mekonijalne aspiracije): 0,5-0,6 sec. (Te ne sme biti < 0,5)
- plućna hemoragija: 0,55-0,7 sec
- ostalo: 0,35-0,45 sec.

Početna vrednost frekvence disanja:

- RDS, pneumonija, CDH (kongenitalna dijafragmalna hernija): 45-60/min
- PPHN: 60-80/min
- MAS: 30-40/min
- apnea i postoperativni tretman: 20-30/min.

Početni FiO<sub>2</sub>:

- RDS, MAS, pneumonija: 0,6-0,8
- PPHN i teški RDS: 0,8-0,98
- CDH, tokom postoperativne ventilacije: 0,4-0,6.

FiO<sub>2</sub> manji od 0,6 smatra se bezbednim po pitanju toksičnosti O<sub>2</sub> i ne dovodi do oštećenja pluća. FiO<sub>2</sub> je parametar koji se najpre smanjuje tokom MV.

Početne vrednosti PIP (vršnog inspiratornog pritiska) zavisno od telesne težine (TT):

- TT < 1500g: 18-25cm H<sub>2</sub>O
- TT > 1500g : 25-30cm H<sub>2</sub>O
- TT > 3000g: 30-35cm H<sub>2</sub>O

PIP u zavisnosti od patologije:

- MAS: niži za 2-4cm H<sub>2</sub>O
- PPHN: viši za 3-5cm H<sub>2</sub>O
- CDH i postoperativni tretman: niži za 8-10cm H<sub>2</sub>O

Početne vrednosti za PIP:

- RDS, pneumonija, CHD: 4-6 cmH<sub>2</sub>O
- Plućna hemoragija: 5-6 cmH<sub>2</sub>O
- PPHN, MAS: 3-4 cmH<sub>2</sub>O
- Apnea i postoperativni tretman: 2-3 cmH<sub>2</sub>O.

### **Visokofrekventna ventilacija (HFV)**

HFV predstavlja noviju tehniku ventilacije u kojoj koristimo respiratorne frekvence daleko veće od fizioloških. Indikacije za ovu vrstu ventilacije su stanja respiratorne insuficijencije koja ne odgo-

varaju na konvencionalnu ventilaciju, posledice barotraume – pneumotoraks i plućni intersticijalni emfizem, perzistentna plućna hipertenzija, bronhopleuralna i traheozofagealna fistula, kongenitalna dijafragmalna hernija i dr.

Mehanika ovog tipa ventilacije dozvoljava veći srednji pritisak u disajnim putevima sa manjim vršnim pritiskom nego u slučaju konvencionalne ventilacije (niži pritisci, manji stepen oštećenja pluća). Takođe je manje oštećenje pluća malim disajnim volumenima koji se primenjuju.

HFV predstavlja veliki pomak u smanjenju mortaliteta od respiratornog distres sindroma (RDS) i smanjenju incidence bronhopulmonalne displazije i intersticijalnog emfizema kod prevremeno rođene dece na mehaničkoj ventilaciji<sup>9</sup>.

Postoje tri osnovna tipa HFV:

- Visoko frekventna ventilacija sa pozitivnim pritiskom (HFPPV, frekv: 60-150/min)
- Visoko frekventna džet ventilacija (HFJV, frekv: 100-600/min)
- Visoko frekventna oscilatorna ventilacija (HFOV, frekv: 300-3000/min).

Prednost HFOV nad konvencionalnom ventilacijom pozitivnim pritiskom i džet ventilacijom je mogućnost da poboljša razmenu gasova disajnim volumenom koji je manji od mrtvog prostora što nam omogućava da minimiziramo barotraumu i smanjimo mortalitet od RDS<sup>10,11</sup>.

## **Odvikavanje od MV**

Odvikavanje od MV je dinamičan proces i procena kada je treba preduzeti je od izuzetne važnosti obzirom na moguće štetne posledice prolongirane mehaničke ventilacije, kao i eventualne reintubacije. Savremena literature ne obezbeđuje jedinstvene preporuke za odvikavanje male dece od MV<sup>12</sup>.

Sa odvikavanjem se otpočinje kada dođe do<sup>13</sup>:

- popravljanja stanja ili nestanka uzroka MV
- prestanka dejstva neuromišićne blokade
- pojave efektivnog disajnog napora
- normalizacije vitalnih parametara
- minimalne inotropne potpore
- uspostavljanja elektrolitnog balansa
- dobrog nutritivnog stanja
- sinhronizovanosti sa ventilatorom i mišićne utreniranosti
- nedostatka apstinencijalnog sindroma (benzodijazepini, opijati).

Progres u odvikavanju postoji kada je pacijent u stanju da preuzme bar 10% više od izmerene minutne ventilacije, da toleriše smanjivanje potpore pritiskom od 10% ili da toleriše 10% više vremena bez ventilatora tokom 24 sata<sup>14</sup>.

Otežano odvikavanje bebe od MV može biti uzrokovano<sup>15</sup>:

- perzistentnim problemima sa sekrecijom
- rekurentnom apneom
- postojanjem perzistentnog duktusa arteriosusa (PDA) i/ili plućnog edema
- hroničnim plućnim obolenjima
- laringealnim edemom ili subglotičnom stenozom
- malom telesnom težinom na rođenju (< 1kg)
- neurološkim problemima.

Potrebno je pratiti odgovor svakog pacijenta i ubrzavati ili usporavati proces odvikavanja na osnovu objektivnih parametara i nežne tehnike odvajanja. Pri odvajanju od MV deca uspostavljaju disajni rad kome je dodat napor disanja kroz endotrahealni tubus i otpor aparata za disanje. Momenat kada dete treba odvojiti od respiratora je onaj kada respirator više ne asistira disanje i ne kompenzuje dodatni disajni rad.

Podaci iz literature navode da odvikavanje od MV traje 40% od ukupnog trajanja ventilatorne potpore<sup>16</sup>.

Za razliku od odraslih, većina dece se odvikava od MV tokom perioda kraćeg od 2 dana. Zanimljiv je podatak u literature da se muška deca češće duže odvikavaju od devojčica<sup>17</sup>.

## **Zaključak**

Uprkos svakodnevnom napretku tehnologije i razvoju novih tehnika ventilatorne potpore, još uvek su mnoga pitanja ostala nerešena i nema jasnih vodiča za njenu primenu kod pedijatrijskih pacijenata. Ipak njihovo poznavanje je jedno od najvažnijih znanja pedijatra intenziviste kao i pedijatrijskog anesteziologa i zahteva stalno usavršavanje i timski rad.

## **Literatura**

1. Audi-Kolarić Lj. Liječenje respiratorne insuficijencije. U: Audi-Kolarić Lj. Anestezija i intenzivno lečenje novorođenčadi. Školska knjiga, Zagreb, 1994:148-168.
2. Padman R, Lawles ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in

pediatric practise. Crit Care Med 1998;26(1):169-173.

3. Consensus conference on mechanical ventilation. ESICM Reports, Guidelines and Recommendations, Springer, 1998.

4. Ramadani R. Artefijelna ventilacija pozitivnim pritiskom. U: Ramadani R: Dijagnostičke i terapijske intervencije u neonatologiji.2001:119-185.

5. Alvarez A et al. Decelerating flow ventilation effects in acute respiratory failure. J Crit Care 1998;13(1):21-25.

6. Cheifetz IM. Invasive and Noninvasive Pediatric Mechanical Ventilation. Respiratory Care 2003;48(4):442-458.

7. Dreifuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury; lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(1):294-323.

8. Cannon et al. Tidal volume for ventilated infants should be determined with a pneumotachometer placed at the endotracheal tube. Am J Resp Crit Care Med 2000;162(6):2109-2112.

9. Bryan AC, Froese AB. Reflections on the HIFI Trial. Pediatr, 87:565-567;1991.

10. Clark RH, Gerstmann DR, Null Jr DM, De Lemos RA. High-frequency oscillatory ventilation reduces the incidence of severe chronic lung disease in respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 141:A686;1990.

11. Boynton BR et al. High frequency ventilation in newborn infants. J Intensive Care Med, 1986;1:257-269.

12. Sinha SK, Donn SM. Weaning from assisted ventilation: art or science? Arch Dis Child Fetal neonatal Ed 2000;83:F64-F70.

13. Toro-Figueroa LO et al. mechanical ventilation and oxygen support systems. U: Pediatric Intensive care by Levin DL, Morris FC. Churchill Livingstone, 1997:1416-1452.

14. Bhutani VK, Sivieri EM, Abbasi S. Evaluation of pulmonary function in the neonate. U: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and neonatal physiology. WB Saunders, 1998;1143-1164.

15. Simić D. Mehanička ventilacija pluća u dece. U: Stevanović P, Jović M, Jekić D. Mehanička ventilacija pluća. Društvo anesteziologa Srbije 2004:345-378.

16. Simonds AK. Streamling weaning: protocols and weaning units. Thorax 2005;60:175-182.

17. Randolph AG, Wypij D, et al. Effects of Mechanical Ventilator Weaning Protocols on Respiratory Outcomes in Infants and Children. JAMA 2002;288(20):2561-8.





## Revijalni članak

**KOMPLIKACIJE MEHANIČKE  
VENTILACIJE  
RANA TRAHEOSTOMIJA –  
ZA I PROTIV***Jasna Jevđić<sup>1,2</sup>, Filip Žunić<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>*<sup>1</sup> Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu<sup>2</sup> Centar za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Kragujevac<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu<sup>4</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd**COMPLICATIONS OF MECHANICAL  
VENTILATION  
EARLY TRACHEOSTOMY -  
PRO AND CONTRA***Jasna Jevđić<sup>1,2</sup>, Filip Žunić<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>*<sup>1</sup> Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center Kragujevac<sup>3</sup> School of Medicine, University of Belgrade<sup>4</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** Iako je ventilacija pozitivnim pritiskom, za većinu kritično obolelih bolesnika, neophodna terapijska mera mora se imati vidu da ona ima i brojne neželjene efekte. Osim mehaničkih oštećenja izazvanih volumenom i pritiskom, nastanku VILI (ventilation induced lung injury) doprinosi i inflamatorni odgovor organizma. Kako bi se smanjila mogućnost nastanka VILI danas se preporučuje „protektivna ventilacija“: limitiranje plato pritiska na 30cm H<sub>2</sub>O, tidal volumena na 6ml/kg idealne telesne težine, primenu optimalnog PEEP-a, i smanjenje FiO<sub>2</sub> na netoksični nivo od 50-60%. Potencijalni neželjeni efekti mehaničke ventilacije su i smanjenje cardiac output-a, povećanje intrakranijalnog pritiska, distenzija želudca i „stres“ulkus, hepatična i renalna disfunkcija, MODS, neuromišićna slabost, nozokomijalna pneumonija udružena sa ventilatorom (VAP). Kod pacijenata kod kojih se predviđa potreba za produženom mehaničkom ventilacijom treba uraditi ranu traheostomiju. Traheostomija olakšava toaletu disajnog puta i smanjuje rizik infekcije, smanjuje potrebu za sedativima, olakšava odvajanje od ventilatora i poboljšava konfor pacijenta, ali ne smanjuje mortalitet.

**Gljučne reči:** mehanička ventilacija, komplikacije, rana traheostomija

**Summary.** Although positive pressure ventilation is essential therapeutic intervention for most critically ill patients, one must take into consideration that it also has many unwanted side-effects. Besides mechanical damage caused by pressure and volume, inflammatory response also contributes to the development of VILI (Ventilation Induced Lung Injury). In order to decrease the possibility of VILI development, “protective ventilation” is now recommended: limiting plateau pressure to 30cm H<sub>2</sub>O, tidal volume to 6ml/kg ideal body weight, selecting optimal PEEP and decreasing FiO<sub>2</sub> to non-toxic level of 50-60%. Potential side-effects of mechanical ventilation are decrease in cardiac output, rise in intracranial pressure, gastric distension and stress ulcer, hepatic and renal dysfunction, MODS, neuromuscular weakness, nosocomial pneumonia associated with mechanical ventilation (VAP). In patients expected to stay on mechanical ventilation for longer time period, early tracheostomy should be performed. Tracheostomy facilitates airway toilet and reduces the risk of infection, reduces the need for sedatives, makes weaning from mechanical ventilation easier and improves patient comfort, but it does not reduce mortality.

**Key words:** mechanical ventilation, complications, early thacheostomy

## Uvod

Mehanička ventilacija je neophodan vid terapije kod većine kritično obolelih i bolesnika sa respiratornom slabošću. Međutim pored nespornih benefita ovaj vid terapije nosi i značajne rizike za bolesnika. Brojna istraživanja sprovedena tokom poslednje dve decenije pokazuju da mehanička ventilacija može pogoršati postojeće loše stanje, odnosno i sama za sebe uzrokovati oštećenje pluća- acute lung injury i doprineti pojavi mnogih drugih komplikacija pa i smrti bolesnika. Upravo zbog toga što je vrlo često komplikacije mehaničke ventilacije teško radiografski diferencirati od postojećeg patološkog stanja u novije vreme se koristi pojam ventilator pridruženi događaji (komplikacije) - Ventilator Associated Events (Complications)- VAE (VAC)- koji se definišu kao pogoršanje oksigenacije bolesnika nakon najmanje dva kalendarska dana stabilnosti bolesnika, odnosno poboljšanja parametara na ventilatoru. Pogoršanje oksigenacije se definiše kao porast dnevnog minimalnog  $FiO_2$  od  $\geq 0,2$  koje se održava  $\geq 2$  kalendarska dana ili porast u neophodnom dnevnom minimalnom PEEP-u od  $\geq 3$  cm  $H_2O$  koje se održava  $\geq 2$  kalendarska dana, koje je neophodno primeniti da bi oksigenacija pacijenta bila zadovoljavajuća.

Ventilacija pozitivnim pritiskom dovodi do brojnih strukturalnih oštećenja pluća. Visok ventilatorni pritisak može dovesti do BAROTRAUME. Usled visokog pritiska u plućima može doći do pucaanja alveola i izlaska vazduha u pleuralni prostor (pneumothorax). Vazduh iz rupturiranih alveola može perivaskularno doći u medijastinum (pneumomediastinum), u potkožno tkivo vrata i grudnog koša (subkutani emfizem), a ukoliko vazduh prođe kroz dijafragmu dolazi do pojave pneumoperitoneuma. Međutim, nezavisno od izlaska vazduha u druge prostore, mehanička ventilacija dovodi do ultra-strukturalnih promena, fizičkog kidanja alveola i povećanja alveo-kapilarne propustljivosti. Ventilacija pluća visokim tidal volumenima dovodi do prekomernog rastezanja alveola, a ova mehanička deformacija menja i brojne metaboličke funkcije ćelije: transcelularni promet tečnosti, mehanizme inflamacije, odbrane i reparacije. Dolazi i do poremećaja surfaktanta, što sve skupa rezultuje kongestijom i plućnim edemom odnosno VOLUTRAUMOM. Cikličan rekrutment i derekrutment kolabiranih alveola tokom inspirijuma i ekspirijuma

takođe dovodi do oštećenja pluća- ATELECTRAUMA, što uz aktiviranje ćelijskog inflamatornog odgovora dovodi do daljih još suptilnijih oštećenja pluća, tako da danas govorimo o BIOTRAUMI pluća, koja je direktno izazvana mehaničkom ventilacijom – VILI (ventilation induced lung injury)<sup>1</sup>.

## Ventilacijom izazvane povrede pluća - VILI

Osnovni mehanizam nastanka ventilacijom indukovano oštećenja pluća (ventilation induced lung injury, VILI), je prekomerno rastezanje alveola tokom mehaničkog inspirijuma usled čega dolazi do kidanja plazma membrane i citoskeleta alveola, oštećenja epitelnih i endotelinih ćelija i njihove nekroze. Iz ovih ćelija se oslobađanju inflamatorni medijatori i agensi koji stimulišu i druge, još uvek intaktne ćelije, na produkciju inflamatornih medijatora. Usled dejstva mehaničke sile, ali i aktivacijom neutrofila i dejstvom oslobođenih citokina, dolazi do oštećenja alveolo-kapilarne membrane i povećanja endotelne i epitelne permeabilnosti. Ovo dovodi do isticanja tečnosti bogate proteinima u alveole i intersticijum što uzrokuje oštećenje pneumocita tipa 2 i smanjenu produkciju surfaktanta. Dolazi do nastanka atelektaza, smanjenja plućnih volumena (posebno FRC) i velikog smanjenja plućne komplijanse. Osim toga, usled narušenosti integriteta alveo-kapilarne membrane dolazi do sistemskog širenja inflamatornih medijatora i bakterija. Ovo može pogoršati sistemski inflamatorni odgovor organizma i dovesti do disfunkcije i drugih organa (MODS). Farmakološkim moduliranjem imunog odgovora može se smanjiti VILI i razvoj MODS-a. Plućnu cirkulaciju čine tri segmenta: arterijski, intermedijarni, koji čine alveolarni kapilari i venski do leve pretkomore. U normalnim uslovima plućna vaskularna rezistencija zavisi od arterijskog i venskog segmenta koji su ekstraalveolarni. Tokom mehaničke ventilacije isti pritisak koji trpi epitel malih disajnih puteva, trpe i alveolarni kapilari, što doprinosi porastu plućne vaskularne rezistencije. Rastezanje vaskulature pluća dovodi i do povećanog oslobađanja vazoaktivnih supstanci (prostaciklin, azot monoksid), citokina, faktora rasta itd. Inflamacija uz prosto povećanje transmuralnog vaskularnog pritiska dovodi do prekida integriteta delikatne barijere između vazduha i krvi i krvarenja u vazdušni prostor (pluća), što se može manifestovati hemoptizijama. Oslobođanje

inflamatornih medijatora dovodi i do smanjenja promera bronhiola, što povećava rezistenciju disajnog puta, a povećanje nivoa tromboksana A<sub>2</sub> i serotoninina dovodi do vazokonstrikcije i povećanja plućne arterijske rezistencije. Brojna istraživanja su dokazala ulogu imunog sistema u nastanku VILI. Tokom mehaničke ventilacije dolazi do aktivacije polimorfonukleara, njihove sekvestracije i oslobađanja interleukina-6, interleukina-8, faktora nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), endotelnog faktora rasta, inflamatornog proteina makrofaga-2. Sve ove markere možemo identifikovati u serumu i BAL uzorcima<sup>2,3</sup>.

Pacijenti koji inicijalno nemaju akutno oštećenje pluća, odnosno ARDS, su takođe tokom primene mehaničke ventilacije podložni VILI. Najznačajniji faktori rizika za VILI su primena velikih tidal volumena (> 700 ml), visok vršni, odnosno plato pritisak, u disajnom putu (>30cm H<sub>2</sub>O) i stalno otvaranje i kolabiranje alveola tokom ciklusa ventilacije. Pacijenti koji na početku primene mehaničke ventilacije nemaju ALI/ARDS, ali imaju faktore rizika za ARDS, a kod kojih se primenjuje neprotektivni vid ventilacije imaju veliku verovatnoću za razvoj VILI. Što se duže primenjuje mehanička ventilacija, veći su izgledi za razvoj VILI, mada se već nakon šest sati od započinjanja mehaničke ventilacije u bronhoalveolarnom lavatu mogu naći povećane koncentracije inflamatornih medijatora.

Iako se VILI može javiti i u zdravih pluća verovatnoća za pojavu VILI je mnogo veća kada se mehanička ventilacija primenjuje kod bolesnika sa ALI/ARDS. Kod ALI odnosno ARDS edematozno promenjene zone su najčešće heterogeno raspoređene u plućima i samo deo pluća, koji je normalno aerizovan, učestvuje u ventilaciji. Kod primene disajnog volumena (Vt) od npr. 10-15 ml/kg TT, koji bi mogao da prevenira dalje stvaranje atelektaza i omogući normalizaciju PaCO<sub>2</sub>, obzirom da cela pluća ne učestvuju u ventilaciji dolazi do preteranog rastezanja edemom nezahvaćenih alveola. Dolazi do mnogo izraženije volutraume i barotraume jer najveći deo svakog udaha dobija samo mali broj alveola koji nije zahvaćen patološkim procesom, umesto da se inspiratorni volumen rasporedi na cela pluća. Što je teži patološki proces na plućima pre primene mehaničke ventilacije, veća je verovatnoća za nastanak VILI.

### ***Protektivna ventilacija pluća***

Da bi se izbeglo dalje oštećenje pluća tokom MV, danas se preporučuje ventilaciona strategija koja potencira „protekciju“ pluća kroz: limitiranje plato pritiska na 30 cm H<sub>2</sub>O, primenu malih tidal volumena (6ml/kg idealne telesne težine), primenu optimalnog PEEP-a, kao i smanjenje FiO<sub>2</sub> na netoksični nivo od 50-60%. ARDSnet studija kod pacijenata sa ARDS-om je pokazala da primena malih disajnih volumena od 6ml/kg dovodi do smanjenja mortaliteta na 31%, u odnosu na primenu Vt od 12 ml/kg gde je smrtnost bila 40%<sup>4,5</sup>. Održavanjem PP <30-35 cm H<sub>2</sub>O i smanjivanjem Vt prevenira se VILI, ali dolazi do hipoventilacije i porasta PaCO<sub>2</sub>. Međutim postepenim, laganim postizanjem željenih vrednosti Vt i PP do porasta PaCO<sub>2</sub> dolazi postepeno, što se dobro toleriše, jer se zbog metaboličke kompenzacije intracelularni Ph menja minimalno (dopustiva hiperkapnija).

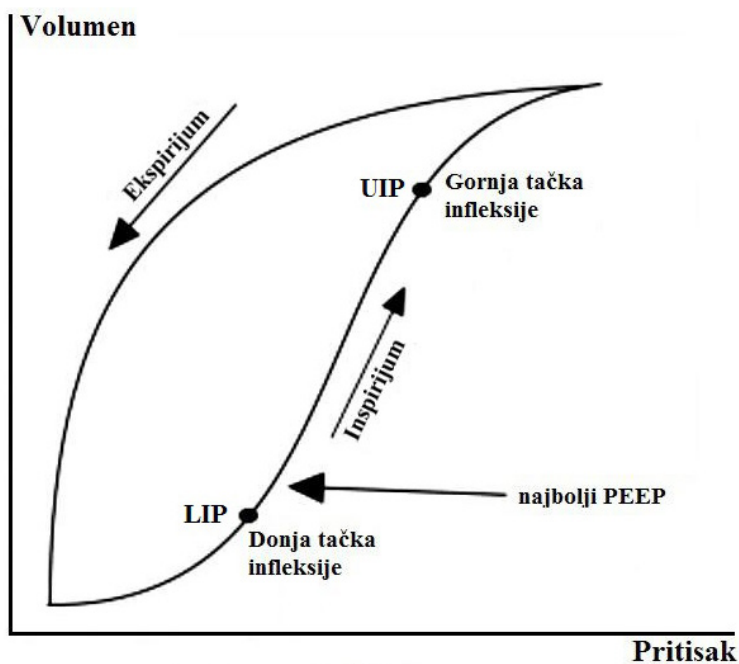
### ***Primena P-V krive u minimalizovanju VILI***

Primena PEEP-a kod pacijenata sa ARDS-om omogućava poboljšanje oksigenacije i omogućava smanjivanje FiO<sub>2</sub> do netoksičnog nivoa (visoke inspiratorne koncentracije kiseonika dovode do resorptivnih atelektaza i inflamacije). Primenom PEEP-a se povećava funkcionalni rezidualni kapacitet pluća i rekrutment alveola koje učestvuju u gasnoj razmeni, do čijeg smanjenja u ARDS-u dolazi zbog gubitka surfaktanta i nastanka atelektaza. Time se popravljaju ventilaciono/perfuzioni (V/Q) odnos i smanjuje šant. Nedovoljan PEEP takođe ima za posledicu kolaps alveola na kraju ekspirijuma i njihov ponovni rekrutment tokom inspirijuma, što rezultuje hipoksemijom i daljim oštećenjem pluća. Međutim osim pozitivnih, primena PEEP-a može imati i neke negativne efekte kao preterano rastezanje alveola, ukoliko se dovoljno ne smanji Vt, i usled toga VILI, kao i smanjeno vensko vraćanje krvi u srce<sup>6,7</sup>. Osim toga pritisci i volumeni koji su bezbedni za jednog pacijenta sa ARDS-om mogu dovesti do preteranog rastezanja pluća kod drugog i obrnuto, Vt može biti nepotrebno previše redukovan, što takođe može imati štetne posledice. Zbog toga idelni, optimalni PEEP i Vt, treba određivati za svakog pacijenta pojedinačno, primenom pritiska-volumen krive. Poslednje generacije ventilatora koje se primenjuju u JIL imaju mogućnost merenja

P-V krive bez odvajanja pacijenta od ventilatora. Uslov za precizno merenje P-V krive je da pacijent ne diše spontano, pa je potrebno primeniti duboku sedaciju, a ponekad i mišićnu relaksaciju. Na inspiratornom kraku P-V krive pri inspiratornom pritisku od 0cm H<sub>2</sub>O do LIP (donja tačka infleksije) porast u volumenu pluća nastaje zbog inflacije normalno aerizovanih delova pluća. Kada pritisak raste iznad LIP započinje aeracija kolabiranih alveola pluća. Zato pri podešavanju parametara ventilacije, vrednosti PEEP-a treba podesiti iznad LIP. Na ovaj način se izbegava kolaps alveola na kraju ekspirijuma i trauma koju izaziva ciklično otvaranje i kolaps alveola. Gornja tačka infleksije P-V krive (UIP) determiniše pritisak pri kome su pluća kompletno raširena, i nakon toka započinje hiperinflacija pluća. Da bi zaštitili pluća, pri podešavanju parametara ventilacije, Vt treba tako izabrati da pritisak na kraju inspirijuma ne premaši tačku gornje infleksije krive P-V. Drugim rečima možemo primeniti kon-

cept potpuno otvorenih pluća tokom tidal ventilacije, uz razumno smanjivanje Vt, vodeći se mehaničkim karakteristikama pluća svakog pojedinog pacijenta, koje reflektuje PV kriva i tako smanjiti rizik od VILI. U ARDS-u patološki izmenjene zone su najčešće fokalno raspoređene pa zato primena PEEP dovoljnog da otvori atelektatične i tečnošću ispunjene alveole, dovodi do preterane inflacije gornjih ili zdravih delova pluća i VILI. Kod ovih pacijenata P-V kriva ima dve komponente. Jedna se odnosi na mehaničke karakteristike normalnog dela pluća, a druga je rezultat otvaranja alveola nearizovanih delova. Zato u ovim slučajevima PEEP treba limitirati na oko 10- 15cm H<sub>2</sub>O. Korist od primene visokih vrednosti PEEP-a nije dokazana. Dakle kod pacijenata sa ARDS treba primenjivati „protektivnu ventilaciju“ pluća uz individualno određivanje vrednosti PEEP-a i Vt uz pomoć PV krive i tako smanjiti VILI<sup>8,9,10</sup>. P-V kriva prikazana je na Slici 1.

Slika 1. P-V kriva



### **Auto-pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma (auto-PEEP)**

Dinamička hiperinflacija pluća, ili auto-PEEP (intrinsic-PEEP), je komplikacija mehaničke ventilacije koja se javlja kada postoji velika ekspiratorna rezistencija pluća ili kratko ekspiratorno vreme, što je najčešće slučaj kod bolesnika sa astmom ili HOBP i onih sa mnogo sekreta u plućima. Tokom ventilacije donji pritisak u disajnom putu i volumen

pluća se ne vraća na normalu na kraju inspirijuma (povećanje FRC). Ovo doprinosi povećanom disajnom radu i neslaganju sa ventilatorom, povećanju rizika od baro-, volutraume i hipotenzije. Dekompresiju pluća možemo napraviti privremenim odvajanjem pacijenta od ventilatora i promenom parametara ventilacije. Treba skratiti trajanje inspirijuma, smanjenjem tidal volumena, povećanjem inspiratornog protoka vazduha ili smanjenjem respiratorne frekvence. Ovi manevri mogu povećati

ekspiratorno vreme, tako da se odnos I:E, poveća na 1:3 do 1:4<sup>11</sup>.

### **Neuro-mišićna slabost**

Kod primene mehaničke ventilacije duže nego što je neophodno, pogotovo kod primene moda gde nema spontanog disanja bolesnika i istovremene primene mišićnih relaksanata i kortikosteroida, može doći do atrofije disajne muskulature i atrofije dijafragme. Ovo stanje koje se javlja kod kritično obolelih pacijenata osim miopatije može imati i komponentu neuropatije. Slabost disajne muskulature se manifestuje tahipneom, smanjenjem disajnog volumena, anksioznošću, upotrebom pomoćne disajne muskulature, hipoksemijom, hipokapnijom, a kasnije i hiperkapnijom. Neuro-mišićna slabost otežava odvajanje bolesnika od ventilatora<sup>12</sup>.

### **Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom**

Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom (Ventilator Associated Pneumonia, VAP) se javlja 48-72 h nakon intubacije, kod 10-25% pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Rana VAP se javlja tokom prvih 4 dana hospitalizacije, ima bolju prognozu i uzrokovana je antibiotik-senzitivnim sojevima bakterija. Kasna VAP se javlja posle 5 i više dana hospitalizacije, najčešće je uzrokovana multirezistentnim patogenima i udružena je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom. Kliničke studije konzistentno pokazuju da adekvatna inicijalna antimikrobna terapija smanjuje mortalitet kod VAP. Promena terapije nakon dobijanja rezultata kulture ne smanjuje mortalitet ako je inicijalna antibiotska terapija bila neadekvatna. Dijagnoza VAP nije laka i osim kliničkestrategije u dijagnozi: prisustvo novih ili progresivnih infiltrata na rendgenografiji pluća uz prisustvo dva od tri klinička znaka (temperatura > 38, leukocitoza ili leukopenija, purulentna sekrecija), treba imati i bakteriološku potvrdu pneumonije. Kvantitativna kultura mikrobiološkog materijala uzetog iz pluća diferencira infekciju u odnosu na kolonizaciju ili kontaminaciju i identifikuje uzročnika.

### **Neželjeni efekti mehaničke ventilacije na druge sisteme organa**

Ventilacija pozitivnim pritiskom dovodi do brojnih fizioloških poremećaja. Smanjuje venski povratak krvi u srce, udarni volumen srca i cardiac output. Takođe dolazi do povećanja desnog ventrikularnog afterloada. Sve ovo je naročito izraženo kod primene PEEP-a. Smanjen i renalni protok krvi što doprinosi postepenoj retenciji tečnosti u organizmu. Dolazi i do porasta intraabdominalnog pritiska zbog izmenjenog kretanja dijafragme, i smanjenog splahničnog protoka krvi i usled toga povećane incidence stres-ulkusa. Zbog povećanog intratorakalnog pritiska, dolazi i do smanjene venske drenaže iz glave, što izaziva povećanje intrakranijalnog pritiska, agitaciju pa čak i delirijum. Primena sedativa koji izazivaju venodilataciju, kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, može dovesti do hipotenzije usled demaskiranja relativne hipovolemije. U ovom slučaju treba primeniti nadoknadu tečnosti, a kod naglo nastale hipotenzije ili disfunkcije desnog srca i vazooaktivne lekove, npr. noradrenalin. Dobutamin se može primeniti nakon nadoknade tečnosti kod umereno hipotenzivnih pacijenata<sup>13</sup>.

### **Komplikacije vezane za endotrahealni tubus**

Potencijalne komplikacije se mogu javiti i prilikom intubacije (povrede, intubacija u ezofagus) odnosno vezano za endotrahealni tubus (skliznuće u glavni bronh, zapušavanje sekretom, pucanje kafa, dekonekcija od ventilatora, akcidentalna ekstubacija), edem i ishemija traheje usled pritiska kafa i najzad nekroza odnosno traheomalacija. Ne treba zaboraviti ni komplikacije vezane za disfunkciju ventilatora, na šta uobičajeno upozoravaju alarmi.

### **Rana ili kasna traheostomija?**

Upravo da bi se obezbedila veća sigurnost disajnog puta, olakšala higijena usne duplje i toaleta disajnog puta i na taj način smanjila incidenca infekcije pluća, poboljšao komfor pacijenta uz omogućavanje govora i oralnog unosa hrane i olakšalo odvajanje od ventilatora, kod pacijenata kod kojih je neophodna produžena mehanička ventilacija vrši se traheostomija. Traheostomija je apsolutno indikovana kod pacijenata kod kojih je otežano

uspostavljanje disajnog puta (trauma, angioedem, tumori itd.) a očekuje se produžena mehanička ventilacija da bi se izbegli mogući akcidenti i neplanirani gubutak disajnog puta.

Optimalno vreme za traheostomiju je predmet brojnih debata i istraživanja. Opšti važeći princip je: 1. kod pacijenata kod kojih se predviđa potreba za mehaničkom ventilacijom kraće od 10 dana translaringealna intubacija je preporučen način uspostavljanja disajnog puta; 2. ukoliko se predviđa da će potreba za mehaničkom ventilacijom trajati duže od 21 dan, preporučuje se traheotomija. Kada se ne može orijentaciono predvideti dužina trajanja mehaničke ventilacije, potrebno je vršiti svakodnevnu procenu stanja pacijenta i detirminisati kada je potrebno uraditi traheostomiju<sup>14,15</sup>. Kod pojedinih pacijenata umesto klasične traheostomije, može se primeniti perkutana dilataciona traheostomija. Njene prednosti u odnosu na konvencionalnu metodu su što je može izvesti svaki obučeni lekar a ne samo hirurk, može se izvesti u postelji bolesnika i tako izbeći rizik transporta u operacionu salu, ima manju incidencu peri- i postoperativnih komplikacija (krvarenje, infekcije), jeftinija je. Ovu proceduru treba izvoditi samo kao elektivnu, kod pacijenata sa odgovarajućim anatomskim karakteristikama i normalnim koagulacionim statusom i brojem trombocita. I primena trahealnih kanila ima svoje komplikacije. Pritisak u kafu treba redovno kontrolisati zbog moguće traheomalacije i stenoze traheje, moguće je i pomeranje i zapušavanje kanile, mada u znatno manjoj meri nego kod endotrahealnog tubusa. Retke komplikacije su i razvoj traheozofagealne fistule i fistule između traheje i arterije innominate. Kako se u današnje vreme endotrahealni tubusi prave od manje rigidnih materijala i trauma traheje je znatno manja, a komplikacije traheostomije kao invazivne procedure (krvarenje, infekcije, stenoza traheje, mortalitet prilikom izvođenja procedure od 4%), se ne mogu zanemariti početni entuzijazam za ranu traheostomiju je splasnulo, a konkretna preporuka o broju dana koji je prihvatljiv za trajanje translaringealne intubacije ne postoji. Takođe ne postoji konsenzus o tome šta termin „rana“ traheotomija podrazumeva. Po nekim autorima to je u okviru 7 dana od prijema od JIL, po drugima u okviru 4 dana od prijema u JIL. Iako u većini istraživanja grupa rano traheotomisanih pacijenata pokazuje nižu incidencu infektivnih komplikacija i kraće trajanje mehaničke ventilacije

u odnosu na kasno traheotomisane, zbog različitih kriterijuma uključivanja pacijenata i različitih varijabli koje se prate nemoguće je iz rezultata brojnih sličnih istraživanja zaključiti koje je idealno vreme za traheostomiju. Takođe većina istraživanja pokazuje da rana traheotomija nema uticaja na mortalitet. Rezultati multicentrične randomizovane studije u Engleskoj, na 1032 pacijenta pokazuju da rana traheotomija u okviru 4 dana od prijema u JIL nije povezana sa smanjenjem 30-dnevnog mortaliteta i dužinom boravaka u JIL u odnosu na kasnu traheotomiju (nakon 10 dana, ako je još indikovana). Istraživanja pokazuju da kada se primenjuje princip ranog traheotomisanja, raste broj nepotrebno traheostomisanih pacijenata, zbog toga u principu ovu intervenciju treba razmotriti tek nakon 10 dana mehaničke ventilacije. Samo određene grupe pacijenata, npr. bolesnici sa neurotraumom mogu imati koristi od rane traheostomije, inače o vremenu traheostomije treba odlučivati od slučaja do slučaja<sup>16</sup>.

### Zaključak

Primena mehaničke ventilacije kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom je neophodan vid lečenja. Međutim neadekvatno primenjena mehanička ventilacija, dovodi do daljeg oštećenja pluća (VILI) i drugih komplikacija i tako doprinosi povećanju mortaliteta kod ovih pacijenata. Preporučuje se strategija „protektivne“ i „open lung“ ventilacije pluća, koja se postiže primenom malih disajnih volumena (6ml/kg tt) i ograničavanjem pritiska na  $P_{plat} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ , kao i primenom srednjih vrednosti PEEP-a. Osim kod bolesnika sa neurotraumom, rana traheostomija ne utiče na smanjenje mortaliteta, te je stoga treba primenjivati samo kod bolesnika kod kojih je izvežno da će potreba za mehaničkom ventilacijom trajati duže od 21 dan.

### Literatura

1. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 2008;178:344-346.
2. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. VILI: Physiological Evidence. In Vincent J-L (ed) *Mechanical ventilation*. Springer :243-258.
3. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C et al. Effect of

mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.

4. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301.

5. Moloney ED, Griffiths JD. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *British Journal of Anaesthesia*, 2004;92:261-270.

6. Rouby JJ, Lou Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1182-1186.

7. Deryfuss D, Saumon G. Evidence-based medicine or fuzzy logic: what is best for ARDS management? *Intensive Care Med* 2002; 28:230-234.

8. Jonnson B, Richard JC, Straus C, Manceblung J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J respir Crit Care Med* 1999; 159:1172-1178.

9. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Prospective, randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. Spanish Lung Failure collaborative group. *Chest* 2000;117:1690-6.

10. Granton JT, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, eds., *Principles of Critical Care*, 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005:499-515.

11. Klompas M. Complications of Mechanical Ventilation- The CDCs New Surveillance paradigm. *N Engl J Med* 2013; 368:1472-75.

12. Tang B, Craig J, Eslick G, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009; 37:1594-1603.

13. Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator- induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med*. 2004;30(10):1865-72.

14. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K; TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA* 2013;309(20):2121-9.

15. Angus DC. When should a mechanically ventilated patient undergo tracheostomy? *JAMA* 2013;309(20):2163-4.

16. Wang F, Wu Z, Bo L, Lou J, Zhu J, Chen F, Li J, Deng X. The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011; 140(6):1456-65.





## Revijalni članak

NEINVAZIVNA MEHANIČKA  
VENTILACIJA PLUĆA

Vladimir Dolinaj<sup>1</sup>, Tatjana Lončar<sup>1</sup>, Teodora Božić<sup>2,3</sup>,  
Marijana Karišik<sup>4</sup>, Dejan Marković<sup>5,6</sup>,  
Dušanka Janjević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Služba za anesteziju, Klinika za bolesti uva, grla i nosa, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>2</sup> Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

<sup>4</sup> Odeljenje anestezije i reanimacije, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

<sup>5</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>6</sup> Centar za anestezijologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

NON-INVASIVE MECHANICAL  
VENTILATION

Vladimir Dolinaj<sup>1</sup>, Tatjana Lončar<sup>1</sup>, Teodora Božić<sup>2,3</sup>,  
Marijana Karišik<sup>4</sup>, Dejan Marković<sup>5,6</sup>,  
Dušanka Janjević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Clinic for Ear, Nose and Throat, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and intensive care, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>3</sup> School of Medicine University of Novi Sad

<sup>4</sup> Department of Anesthesia and Reanimation, Institute of Children's Diseases, Clinical Center of Montenegro, Podgorica

<sup>5</sup> School of Medicine, University of Belgrade

<sup>6</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** *Nein vazivna mehanička ventilacija pluća (NIV) se definiše kao ventilatorna potpora pozitivnim pritiskom u disajnim putevima, pri čemu se za obezbeđenje disajnog puta ne koristi endotrahealni tubus, laringealna maska ili endotrahealna kanila. Primenuje se kod bolesnika sa akutnom i hroničnom respiratornom insuficijencijom uzrokovanom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti, neuromišićnim bolestima, srčanom insuficijencijom, kod imunokompromitovanih bolesnika, hirurških intervencija visokog rizika, te u slučaju nastanka respiratorne insuficijencije nakon elektivne ekstubacije. Kontraindikacije za primenu NIV su brojne i stalno se dopunjuju. Najčešće primenivani modovi NIV su: kontinuirani pozitivni pritisak u disajnom putu (CPAP), bifazični pozitivni pritisak u disajnim putevima (BiPAP) i nein vazivna pritiskom podržana ventilacija (NIVPS). Da bi se NIV sprovedila efikasno, od izuzetnog je značaja izbor odgovarajuće i komforne opreme (interface) preko koje se ostvaruje ovaj tip ventilacije kao i odgovarajući klinički i laboratorijski monitoring. Nedostaci NIV su: gubici vazduha, isušivanje kornee, konjunktivitis, aerofagija, distenzija želuca, aspiracija želudačnog sadržaja i lezije na koži.*

**Ključne reči:** *nein vazivna mehanička ventilacija, akutna respiratorna insuficijencija, kontinuirani pozitivni pritisak u disajnom putu, bifazični pozitivni pritisak u disajnim putevima, nein vazivna pritiskom podržana ventilacija*

**Summary.** *Non-invasive mechanical ventilation (NIV) is defined as ventilatory support with positive pressure in the airways, where the airway is not secured by using an endotracheal tube, laryngeal mask or endotracheal cannula. It is used in patients with acute and chronic respiratory failure caused by exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, neuromuscular disease, heart failure, in immune-compromised patients, high-risk surgical procedures, and in a case of respiratory insufficiency development followed elective extubation. Contraindications for NIV are numerous and are still updating. Most frequently used modes of NIV are continuous positive airway pressure (CPAP), bi-level positive airway pressure (BiPAP) and non-invasive pressure supported ventilation (NIVPS). In order to effectively implement the NIV, choose the appropriate and comfortable interface and appropriate clinical and laboratory monitoring, is very important. Disadvantages of NIV are: leakage, drying the cornea, conjunctivitis, aerophagia, stomach distension, aspiration of gastric contents, and skin lesions.*

**Key words:** *non-invasive mechanical ventilation, acute respiratory failure, continuous positive airway pressure, bi-level positive airway pressure, non-invasive pressure supported ventilation*

## Uvod

Neinvazivna mehanička ventilacija pluća (NIV) se definiše kao ventilatorna potpora tj. ventilacija koja se ostvaruje stvaranjem pozitivnog pritiska u disajnim putevima, pri čemu se za obezbeđenje disajnog puta ne koristi endotrahealni tubus, laringealna maska ili endotrahealna kanila<sup>1</sup>. Prvi neinvazivni ventilator, koji je stvarao negativni pritisak oko tela bolesnika, čime je pružana potpora inspirijumu, konstruisao je škotski lekar John Dalziel 1838. godine. Drinker i Shaw sa Univerziteta u Harvardu su 1929. godine konstruisali „čelična pluća“ (tank ventilator), koji je 1931. godine modifikovao John Emerson. Kako je početak primene invazivne mehaničke ventilacije vezan za epidemiju poliomijelitisa 1952. godine, neinvazivna mehanička ventilacija pluća pada u zaborav sve do početka osamdesetih godina prošlog veka kada počinje da se koristi u lečenju bolesnika sa opstruktivnom sleep apneom<sup>2,3</sup>.

U poslednje tri decenije povećano je interesovanje za upotrebu neinvazivne NIV u lečenju respiratorne insuficijencije različite etiologije. Brojne studije ukazuju na prednosti primene NIV u odnosu na konvencionalnu mehaničku ventilaciju pluća. Primenom NIV se smanjuje broj komplikacija vezanih za obezbeđenje disajnog puta<sup>4</sup>, smanjena je učestalost pneumonija izazvanih ventilatorom (Ventilator-associated pneumonia – VAP), nozokomijalnih infekcija ali i neželjenih efekata upotrebe sedativa u jedinici intenzivne terapije (JIT)<sup>5,6</sup>. Bolesnici kod kojih je korišćena NIV kraće su boravili u JIT, imali su manji broj bolničkih dana i manju stopu mortalita<sup>7</sup>. Intermittentna primena NIV omogućava bolesnicima peroralno uzimanje hrane i tečnosti, peroralnu medikamentoznu terapiju i kontakt sa svojom okolinom što sve zajedno deluje na komfor bolesnika<sup>8</sup>. Osim toga, NIV se može koristiti u JIT, jedinici poluintenzivne nege (High Dependency Units – HDU), bolničkim odeljenjima, bolničkom prijemnom odeljenju ali i u kućnim uslovima<sup>9,10</sup>.

NIV je „neinvazivna“ tehnika ventilacije samo kada je reč o uspostavljanju disajnog puta. Za postizanje terapijskog uspeha NIV i smanjenje učestalosti komplikacija potrebno je: poznavanje kliničkih indikacija i kontraindikacija, adekvatan

izbor moda ventilacije, izbor odgovarajuće opreme za isporučivanje ventilacije (interface), adekvatan monitoring i blagovremeno je započeti.

## Indikacije za primenu NIV

NIV je indikovana je kod bolesnika sa akutnom i hroničnom respiratornom insuficijencijom (umerena i teška dispnea, tahipnea, paradoksalno abdominalno disanje, parcijalni pritisak kiseonika ( $\text{PaO}_2$ ) < 60 mmHg, parcijalni pritisak ugljen-dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ) > 45 mmHg,  $\text{pH} < 7,35$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ <sup>11</sup>. NIV se može primeniti kod respiratorne insuficijencije uzrokovane akutnom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, neuromišićnim bolestima, akutnim kardiogenim edemom pluća, kod imunokompromitovanih bolesnika, postoperativne respiratorne insuficijencije, nakon ekstubacije bolesnika, bolesnika sa difuznom pneumonijom koji su hipoksični i pored primene svih ostalih terapijskih mera<sup>12,13</sup>.

Kod bolesnika sa akutnim kardiogenim edemom pluća i sledstvenom respiratornom insuficijencijom može se primenjivati samo u odsustvu akutnog kardiogenog šoka. Primenom NIV u akutnom kardiogenom edemu pluća dolazi do povećanja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća čime se otvaraju kolabirane alveole i poboljšava oksigenacija, povećava se plućna komplijansa i smanjuje disajni rad<sup>11</sup>. Takođe, NIV i CPAP smanjuju preload i afterload. CPAP-om se smanjuje transmuralni pritisak leve komore, čime se povećava cardiac output<sup>1,14-16</sup>.

## Kontraindikacije

Kontraindikacije za kliničku primenu NIV i CPAP-a su brojne, a lista se i dalje proširuje (Tabela 1). Pojedini autori kontraindikacije dele na apsolutne i relativne<sup>3</sup>. Prema preporukama Britanskog torakalnog udruženja, absolute kontraindikacije ne postoje u odnosu na primenu NIV<sup>1,4,16</sup>. Kako bi se izbegle komplikacije i povećala uspešnost NIV, od izuzetnog značaja je klinička procena svakog bolesnika, dobro poznavanje potencijalnih rizika od neuspešne primene NIV, i kreiranje sopstvenih protokola NIV u svakoj ustanovi u kojoj se ova tehnika ventilacije primenjuje<sup>7</sup>.

Tabela 1. Kontraindikacije za primenu neinvazivne mehaničke ventilacije pluća

Odsustvo spontanog disanja
Srčani zastoj (Cardiac arrest)
Povrede lica / Opekotine lica
Sveža hirurška intervencija lica, gornjeg disajnog puta ili hirurška intervencija u gornjem gastrointestinalnom traktu
Anatomska ili funkcionalna opstrukcija disajnog puta
Nemogućnost zaštite gornjeg disajnog puta
Teška hipoksemija ili acidoza (pH<7,1)
Hemodinamska i ritmička nestabilnost bolesnika u stanjima kao što su kardiogeni šok, infarkt miokarda
Prisustvo teških komorbiditeta
Poremećaj stanja svesti
Teška encefalopatija
Epilezija
Povraćanje
Ileus
Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta
Trudnoća
Obilna sekrecija iz respiratornog trakta
Prisustvo fokalne konsolidacije na RTG snimku grudnog koša
Nedrenirani pneumotoraks

Zbog nedostatka randomizovanih kontrolisanih studija ne preporučuje se upotreba NIV i CPAP-a kod bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom nastale usled: teške vanbolničke pneumonije u odsustvu anamneze o postojanju HOBP; acute lung injury (ALI); povrede grudnog koša<sup>15</sup>.

### **Modovi NIV**

Izbor odgovarajućeg moda NIV je od najvećeg značaja za poboljšanje kliničkog statusa bolesnika kod kojih se koristi ovaj tip ventilatorne potpore. Primena odgovarajućeg moda NIV smanjuje se disajni rad i dispnea, a poboljšava gasna razmena u plućima.

NIV se može ostvariti putem standardnih ventilatora za mehaničku ventilaciju koji se koriste u JIT i portabilnih ventilatora konstruisanih isključivo za NIV. Za koji će se tip ventilatora kliničar odlučiti, zavisi od iskustva kliničara, stanja bolesnika, terapijskih zahteva i mesta izvođenja NIV [3]. Treba imati na umu da aparati koji se koriste u JIT nemaju mogućnost korekcije potencijalnih gubitaka ukoliko do njih dođe, dok mali portabilni aparati isključivo dizajnirani za NIV imaju ovu mogućnost zahvaljujući mikroprocesoru, koji beleži razliku između inspiratornog i ekspiratornog disajnog volumena<sup>17</sup>.

Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnom putu-CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) je

u kliničku praksu uveden osamdesetih godina prošlog veka i predstavlja najjednostavniji mod NIV. CPAP se isporučuje bolesnicima preko maska za nos i usta ili maska za lice koji se povezani sa ekspiratornom valvulom. Tokom primene CPAP-a pritisak u disajnom putu se održava kontinuirano (u inspirijumu i ekspirijumu) iznad vrednosti atmosferskog pritiska što omogućava da se alveole otvaraju u insprijumu i ujedno sprečava njihov kolaps u ekspirijumu-krajnji efekat je korigovanje hipoksemije. Dakle, primenom CPAP-a se poboljšava oksigenacija, smanjuju disajni rad i hipoksija, redukuje se intrapulmonalni šant<sup>4</sup>.

Bifazični pozitivni pritisak u disajnim putevima-BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) je u kliničku praksu uveden 1989. godine. Pozitivni pritisak u toku ventilacije se ostvaruje na dva različita nivoa, gornjem i donjem: u toku inspirijuma (inspiratorni pozitivni pritisak u disajnom putu – IPAP) i ekspirijuma (ekspiratorni pozitivni pritisak u disajnom putu – EPAP tj. CPAP). Razlika između IPAP-a i EPAP-a predstavlja pritiskom podržanu ventilaciju pluća. Ovaj mod neinvazivne ventilacije može da doprinese smanjenju inspiratornog disajnog rada u većoj meri u odnosu na CPAP<sup>18</sup>.

Neinvazivna pritiskom podržana ventilaciji – NIVPS (Non Invasive Pressure Support). Ovaj tip ventilacije je pritiskom limitiran a bolesnikom trigerovan pokušaj inspirijuma, dok je ekspirijum pasivan. Vreme trajanja inspirijuma i ekspirijuma određuje sam bolesnik. Ventilator isporučuje

prethodno zadat inspiratorni pritisak, s ciljem da se asistiraju spontani respiratorni pokušaji bolesnika. Ovaj tip ventilatorne potpore je ciklovan protokom, što znači da ekspirijum započinje u trenutku pada protoka ispod vrednosti koje su ventilatoru prethodno zadate. Na ovaj način se pomaže rad inspiratornih mišića, poboljšava efikasnost respiratornih napora bolesnika i smanjuje disajni rad.

Za uspeh terapije NIV od izuzetnog je značaja izbor odgovarajuće i komforne opreme (interface) preko koje se ostvaruje ovaj tip ventilacije kao što su: maska za nos, maska za nos i usta, maska za lice, kaciga, nosni jastuci i mastavak za usta. Prednosti i nedostaci najčešćih tipova opreme preko koje se sprovodi NIV dati su u Tabeli 2<sup>16</sup>.

## Monitoring u toku primene NIV

Da bi se NIV sprovodila bezbedno i efikasno, potrebno je obezbediti odgovarajući monitoring: subjektivno stanje bolesnika, klinički parametri, parametri ventilacije i gasna razmena<sup>4,11</sup>. Subjektivni parametri su: kako bolesnik toleriše sredstvo preko kojeg se primenjuje NIV (interface) i kako bolesnik toleriše zadati tip ventilacije i parametre. Od kliničkih parametara koji se odnose na bolesnika potrebno je pratiti: stanje svesti, pokrete grudnog koša, frekvencu disanja, srčanu frekvencu, arterijski krvni pritisak, kontinuirani EKG monitoring, korišćenje pomoćne disajne muskulature i paradoksalno disanje. U odnosu na ventilatorne parametre, prati se: da li postoji

Tabela 2. Prednosti i nedostaci najčešćih tipova *interface*

	Maska za nos	Maska za nos i usta	Kaciga
Gubitak na usta	-	+	+
Monitoring volumena	-	+	-
Inicijalni odgovor art. gasnih analiza	0	+	0
Govor	+	-	0
Iskašljavanje	+	-	-
Rizik od aspiracije	+	0	+
Gutanje vazduha (aerofagija)	+	0	0
Klaustrofobija	+	0	0
Mrtav proctor	+	0	-
Buka i nemogućnost	+	+	-

Legenda: + prednost, 0 nema prednosti ni nedostataka, - nedostatak

gubitak vazduha (air leaking), da li je potpora pritiskom (pressure support) adekvatna, da li je PEEP adekvatan, da li je adekvatan disajni volumen (5-7 ml/kg), da li postoji usaglašenost između bolesnika i ventilatora. Monitoring gasne razmene obuhvata kontinuiranu pulsnu oksimetriju i gasne analize arterijske krvi. Gasne analize se uzimaju u određenim vremenskim intervalima, a obavezno pre započinjanja primene ovog tipa ventilacije, pri čemu je ciljna vrednost SatO<sub>2</sub> iznad 92%. Kada su terapijski efekti NIV nezadovoljavajući, ključno pitanje je kada početi sa invazivnom mehaničkom ventilacijom pluća? Indikacije za prelazak sa NIV na invazivnu mehaničku ventilaciju pluća su: odsustvo poboljšanja gasne razmene, održavanje dispnee, pojava hemodinamske nestabilnosti, pogoršanje neurološkog stanja bolesnika i kada bolesnik ne toleriše NIV iz bilo kog razloga<sup>1, 4, 12</sup>.

## Algoritam za započinjanje NIV

- Ne odlagati endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju pluća ako za time ima potrebe;
- Objasnite bolesniku proceduru NIV;
- Obavezna gasna analiza arterijske arterijske krvi pre započinjanja NIV;
- Podići uzglavlje kreveta tako da ono bude  $\geq 45^\circ$ ;
- Odaberite odgovarajuću veličinu maske ili kacige;
- Procena kako bolesnik toleriše interface;
- Podešavanje parametara ventilatora za NIV (mod, trigger, FiO<sub>2</sub>, EPAP, IPAP i „backup”) sa ciljem da se sa zadatim parametrima postigne zadovoljavajući disajni volumen i eliminacija CO<sub>2</sub>.

## **Nedostaci NIV**

Jedan od nedostataka NIV su gubici (leakage). Uprkos određivanju granica alarma na ventilatoru, u slučaju postojanja gubitaka ne može se precizno odrediti količina vazduha koju ventilator isporučuje bolesniku. Merenje end-ekspiratornog CO<sub>2</sub> takođe je nepouzđano i beskorisno u određivanju gubitaka. Pokušaji da se gubici kompenzuju podešavanjem ventilatora mogu ići u dva pravca: jedan je poboljšanje ventilacije a drugi povećanje gubitaka. „Curenje“ vazduha može dovesti do isušivanja kornee sa sledstvenim razvojem konjunktivitisa. Usled aerofagije dolazi do distenzije želuca, što povećava rizik od aspiracije želučastog sadržaja s obzirom da je disajni put neobezbeđen. Postavljanje nazogastrične sonde rešava problem distenzije želuca, ali ne i „curenja“ vazduha. Neadekvatan odabir interface-a narušava komfor bolesnika, a može dovesti i do lezija na koži<sup>12,19</sup>.

## **Zaključak**

NIV je jedna od mogućih oblika ventilatorne potpore akutnoj i hroničnoj respiratornoj insuficijenciji. Za sprovođenje NIV potrebno je poznavanje indikacija, kontraindikacija, modova ventilacije i sredstava za povezivanje bolesnika sa respiratorom, kao i adekvatan monitoring uz stalno prisustvo dobro obučenog osoblja; samo tako se može se poboljšati efikasnost NIV, izbeći brojne komplikacije njene primene i preduprediti pogoršanje opšteg stanja bolesnika.

## **Literatura**

1. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;57(3):192-211.
2. Bach JR. The history of mechanical ventilation and respiratory muscle aids. In: Bach JR, editor. *Noninvasive mechanical ventilation*. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc.; 2002. p. 45-72.
3. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Esteban A. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *CMAJ*, 2007; 177(10):1211-8.
4. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: practical advice. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:1-8.
5. McNeill GBS, Glossop AJ. Clinical applications of non-invasive ventilation in critical care. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2012; 12 (1): 33-7.

6. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003; 290(22): 2985-91.
7. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2002;19(4):712-21.
8. Majid A, Hill NS. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:77-81.
9. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J* 2010; 36(2): 362-9.
10. Rose L, Gerdtz MF. Review of non-invasive ventilation in the emergency department: clinical considerations and management priorities. *J Clin Nurs* 2009; 18(23): 3216-24.
11. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2402-7.
12. Bersten AD. Best practices for noninvasive ventilation. *CMAJ* 2011; 183(3): 293-4.
13. Nava S, Hill N. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250-9.
14. L'Her e. Noninvasive mechanical ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:67-71.
15. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183(3):E195-214.
16. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Clinical practice guideline: non-invasive mechanical ventilation as treatment of acute respiratory failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(24):424-33.
17. Mathai AS. Non-invasive ventilation in the postoperative period: is there a role? *Indian J Anaesth* 2011;55:325-33.
18. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006; 10(2) :R49
19. Van der Sluijs AF. Non invasive ventilation; pro and cons. *Neth J Crit Care* 2013; 17(2):27-9.



## Revijalni članak

## VISOKOFREKVENTNA DŽET VENTILACIJA

Dušanka Janjević<sup>1</sup>, Vladimir Dolinaj<sup>1</sup>,  
Marijana Karišik<sup>2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>,  
Nevena Kalezić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Služba za anesteziju, Klinika za bolesti uva, grla i nosa, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>2</sup> Odeljenje anestezije i reanimacije, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, Podgorica

<sup>3</sup> Centar za anestezilogiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## HIGH FREQUENCY JET VENTILATION

Dušanka Janjević<sup>1</sup>, Vladimir Dolinaj<sup>1</sup>,  
Marijana Karišik<sup>2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>,  
Nevena Kalezić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Clinic for Ear, Nose and Throat, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>2</sup> Department of Anesthesia and Reanimation, Institute of Children's Diseases, Clinical Center of Montenegro, Podgorica

<sup>3</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>4</sup> School of Medicine University of Belgrade

**Sažetak.** Visokofrekventna ventilacija mlazom (VFVM) je uvedena u kliničku praksu sa ciljem da omogući osnovne zahteve endoskopske mikrolaringealne hirurgije: pristupačno i pregledno operativno polje, nepokretne glasnice, nesmetane hirurške manipulacije pri čemu ne dolazi do ulaska krvi, sekreta u disajni put. Predstavlja alternativnu tehniku ventilacije za koju je karakteristično: isporučivanje gasa iz izvora, koji je pod visokim pritiskom, velika frekvencija, disajni volumen koji je manji ili jednak mrtvom prostoru, aktivan inspirijum, pasivan ekspirijum. U odnosu na konvencionalnu ventilaciju, džet ventilator isporučuje kiseonik ili mešavinu kiseonika i vazduha preko uskolumenskih provodnika ili injektora u otvoren disajni put. Primena VFVM je ograničena na dijagnostičke i hirurške procedure na larinksu, disajnim putevima i plućima kod dece i odraslih. Specifične indikacije za primenu transtrahealne džet ventilacije su: hitna stanja (nemoguća intubacija, nemoguća ventilacija) i profilaktička primena transtrahealne ventilacije mlazom (TTVM) kada se očekuje ili je već prepoznat problematičan disajni put u hirurgiji glave i vrata. Apsolutna kontraindikacija za primenu tehnike VFVM je visok stepen opstrukcije, ekstremna gojaznost i oboleli od tuberkuloze, hepatitsa C, nemogućnost retrofleksije glave bolesnika. VFVM ima brojne prednosti i nedostatke. Komplikacije primene VFVM nastaju usled prisustva prekomerno visokog pritiska u disajnim putevima, produžene upotreba visoke koncentracije kiseonika, neadekvatna vlaženja i zagrevanje inspiratornog gasa, upotrebe uzanog katetera za isporučivanje gasova i korišćenje džet ventilacije

**Summary.** High frequency jet ventilation (HFJV) was introduced into clinical practice in order to provide fundamental requirements of endoscopic microlaryngeal surgery: accessible and visible operating field, motionless vocal cords, smooth surgical manipulation during which blood and secretion do not enter into airway. This alternative ventilation technique is characterised by: delivering a gas from source which is under high pressure, high frequency; tidal volume (TV) which is lower or equal to death space, active inspirium and passive expirium. Compared to conventional ventilation, jet ventilator delivers oxygen or mixture of oxygen and air through narrow lumen conductor or injectors into opened airway. The use of HFJV is limited on diagnostic and surgical procedures on the larynx, airways and lungs in paediatric and adult population. Specific indications for the use of transtracheal jet ventilation are: emergencies (can't intubate, can't ventilate) and prophylactic use of transtracheal jet ventilation (TTJV) when difficult airway is expected or already recognized in head and neck surgical procedures. Absolute contraindications to HFJV technique use are: high level of obstruction, extreme obesity and patients with tuberculosis, hepatitis C infection and inability to perform retro flexion of patients head. HFJV has numerous advantages and disadvantages. Complications of HFJV are caused by presence of excessively high pressure in the airways, prolonged use of high concentrations of oxygen, inadequate humidification and warming of inspired gases, the use of narrowed catheters for gas delivering and usage of HFJV by inexperienced medical

od strane nestručnog osoblja.

**Ključne reči:** visokofrekventna džet ventilacija, mikrolaringealna hirurgija, razmena gasova, anestezija

stuff.

**Key words:** high frequency jet ventilation, microlaryngeal surgery, gas exchange, anaesthesia

## Uvod

Visokofrekventna džet (jet) ventilacija ili visokofrekventna ventilacija mlazom (VFVM) je uvedena u kliničku praksu od strane Klajna i grupe autora 1974. godine, sa ciljem da omogućiti osnovne zahteve endoskopske mikrolaringealne hirurgije: pristupačno i pregledno operativno polje, nepokretne (mirne) glasnice, nesmetane hirurške manipulacije pri čemu ne dolazi do ulaska krvi, sekreta u disajni put<sup>1,2</sup>. U toku hirurgije u disajnim putevima često nije moguće postići kompletno zaptivanje između endotrahealnog tubusa (ETT) sa kafom i zida disajnog puta, što je neophodno kada se primenjuje kontrolisana mehanička ventilacija (KMV). Ovi problemi su naročito prisutni u laringomirkroskopskoj hirurgiji gde u većini slučajeva ETT kompromituje vidljivost i ograničava hirurške manipulacije na larinksu, posebno u predelu interaritenoidne incizure. Pored toga ETT može da pomera ili skriva patološke promene u larinksu i traheji što još više otežava hirurški rad. U pojedinim slučajevima, patološki procesi na larinksu onemogućavaju plasiranje ETT ili je moguće plasirati ETT, ali samo malog unutrašnjeg prečnika ( $\leq 6.0$  mm) što ima za posledicu lošu gasnu razmenu i pojava hipoksije i hiperkapnije<sup>3-6</sup>.

Visokofrekventna ventilacija mlazom (VFVM) predstavlja alternativnu tehniku ventilacije za koju je karakteristično: isporučivanje gasa iz izvora, koji je pod visokim pritiskom, velika frekvencija (60-1500/min), disajni volumen (2-5 ml/kg), koji je manji ili jednak mrtvom prostoru, pri čemu je inspirijum aktivan, a ekspirijum je pasivan<sup>3,4</sup>. U odnosu na konvencionalnu ventilaciju (KV) džet ventilator isporučuje kiseonik ili mešavinu gasova (kiseonik i vazduh) preko uskolumenskih provodnike ili injektore u otvoren disajni put tj. porcije gasa se insuliraju velikim protokom pretežno u centralnom delu disajnog puta, dok se istovremeno odvija i proces izlaženja gasa prema spolja (otvoren disajni put)<sup>7,8</sup>.

Tokom džet ventilacije čestice gasa se kreću izuzetno velikom brzinom kroz provodnik pri čemu nastaje karakterističan zvuk, što je i poslužilo

kao osnovu za uvođenje pojma džet ili mlaz (jet)<sup>9</sup>.

Uprkos svojim prednostima u endoskopskoj hirurgiji, laringologiji, grudnoj hirurgiji i jedinica-ma intenzivne terapije, ova tzv. beztubusnu ventilaciju mlazom za koju je potrebna opšta anestezija nije široko prihvaćena, prvenstveno od strane anesteziologa. Nedovoljna raširenost ove tehnike ventilacije, pre svega, je uslovljena nedovoljnim razumevanjem mehanizma transporta i razmene gasova i očekivanih rezultata oksigenacije i eliminacije CO<sub>2</sub> u otvorenom disajnom putu<sup>10-13</sup>.

## Indikacije

Primenu VFVM je ograničena na dijagnostičke i hirurške procedure na larinksu, disajnim putevima i plućima kod dece i odraslih. U disajnim putevima u odnosu na pristup, VFVM se može primenjivati: transtrahealno (infraglotički i supraglotički pristup), transkutano, kombinovano (translaringealno + transkutano) i preko traheostome<sup>14,15</sup>.

Najznačajnija grupa indikacija u laringologiji kod kojih je VFVM široko prihvaćena i pokazala se izuzetno korisnom su: laringealne stenozе različite etiologije, tumori larinksa i fonohirurgija. Ova tehnika ventilacije predstavlja pretpostavku za endoskopske intervencije na larinksu bez traheotomije, koja je do skoro bila zlatni standard za uspostavljanje i održavanje disajnog puta. U fonohirurgiji daje se prednost džet ventilaciji sa infraglotičkim pristupom zato što vibracije tkiva, nastale zbog pulsirajuće vazdušne struje mlaza gasa, kada se koristi supraglotički pristup predstavljaju smetnju kod ovih finih, preciznih mikrihirurških zahvata. Sa infraglotičkim pristupom se postižu mirne glasnice i bolji hirurški rezultati<sup>16-22</sup>.

U hirurgiji traheje, plasiranje trahealnih odnosno, bronhijalnih stentova, primena VFVM sa supraglotičkim pristupom, omogućava kontinuiranu ventilaciju pri čemu se ne ugrožava vidljivost operativnog polja. Specifične indikacije za primenu transtrahealne džet ventilacije su: hitna stanja (nemoguća intubacija, nemoguća ventilacija) kada je potrebno uspostaviti zadovoljavajuću oksigenaciju do definitivnog uspostavljanja disajnog puta i pro-



filaktička primena transtrahealne ventilacije mlazom (TTVM) kada se očekuju ili je već prepoznat problematičan disajni put u hirurgiji glave i vrata<sup>23-25</sup>.

U poslednjih desetak godina zbog značajnih prednosti, koje se ogledaju u smanjenom krvarenju u predelu glave i vrata, smanjenim pokretima dijafragme, VFVM nalazi primenu i u endoskopskoj hirurgiji sinusa, urilogiji, kardiohirurgiji<sup>26-29</sup>.

### **Kontraindikacije**

Apsolutna kontraindikacija za primenu tehnike VFVM je visok stepen opstrukcije (površina poprečnog preseka disajnog puta manja za 20 % u odnosu na normalnu veličinu). U ovu grupu apsolutnih kontraindikacija spadaju bolesnici sa ekstremnom gojaznošću i oboleli od teških infektivnih bolesti kao što je tuberkuloza, hepatitis C. Problemi, koji se odnose na teške infektivne bolesti više su vezani za osoblje u operacionoj sali, zato što je primena džet ventilacije vezana za „otvoren disajni put“ i zagađenje operacione sale. U apsolutnu kontraindikaciju za primenu ove tehnike ventilacije spada i nemogućnost postizanja retrofleksije glave bolesnika zbog čega se direktoskop neophodan uza ovaj tip ventilacije, ne može na zadovoljavajući način pozicionirati.

U određenim uslovima kada se primenjuje VFVM, procene efikasnosti ventilacije vezani za eliminaciju CO<sub>2</sub> može biti otežana te se javljaju i relativne kontraindikacije vezane za poremećaj difuzije, nehomogene aeracije pojedinih delova pluća, koje pre svega imaju za posledicu otežanu oksigenaciju. Poremećaji plućne funkcije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i restriktivnim bolestima pluća su relativne kontraindikacije za primenu džet ventilacije<sup>4, 5, 9, 15</sup>.

Prednosti džet ventilacije kod intervencija na disajnim putevima su sledeće:

- skromni zahtevi u pogledu potrebnog prostora;
- pozicioniranje džet katetera kod suženog disajnog puta je lakše u odnosu na pozicioniranje ETT;
- lako plasiranje džet katetera za ventilaciju, pogotovo kada su u pitanju supraglotisne promene;
- odličan hirurški pristup disajnom putu;
- neograničena vidljivost operativnog polja;
- rezultati hirurške intervencije u larinksu su bolji zbog bolje preglednosti istog

- sigurnija primena lasera (nema zapaljivih materijala);

- zaptivenost sistema za ventilaciju u odnosu na spoljašnju sredinu nije neophodna

- mukocilijarni klirens disajnog puta je održan;
- smanjen rizik od aspiracije krvi i delova tkiva zbog stalnog protoka gasa prema spolja;

- neznatan uticaj džet ventilacije na hemodinamiski status;

- optimiziranje oksigenacije i venski povratak u desno srce zbog smanjenog intratorakalnog pritiska što sve zajedno uslovljava manju prokrvljenost operativnog polja i bolje uslove za mikrohirurški rad u hirurgiji glave i vrata;

- pritisak u disajnom putu i plućima niži nego tokom primene KMV;

- kontinuirana ventilacija u toku trahealne hirurgije, omogućena plasiranjem džet katetera distalno od hirurškog polja rada;

- izbegavanje traheotomije zbog anestezioloških razloga;

- mogućnost brzog uspostavljanja oksigenacije u hitnim stanjima kada je neuspela ventilacija i neuspela intubacija, a potrebno uspostaviti oksigenaciju.

Nedostaci džet ventilacije su sledeći:

- slaba mogućnost predviđanja efekata ventilacije;

- vibracije glasnica, posledica velike frekvence isporučenih mlazeva gasa;

- isušivanje tkiva;

- nemogućnost primene inhalacionih anestetika;
- mehaničke karakteristike ventilatora, koje su vezane za mogućnost zagrevanja i vlaženja isporučenog gasa;

- mogućnost rashlađivanja bolesnika;

- opasnost od nastanka barotraume kada je kompromitovan ekspirijum;

- nastanak PEEP-a zbog „air trapping“ ili zbog prepreka u ekspiratornom protoku gasa;

- praćenje ekspiratorne koncentracije CO<sub>2</sub> konvencionalnim kapnometrom nije moguće;

- potencijalna opasnost od aspiracije prilikom prekida ventilacije usled nedostatka zaptivanja disajnog puta;

- zagađenje okolne sredine (operaciona sala).

## **Mehanizam transporta i razmena gasova u toku džet ventilacije**

Tradicionalni koncept i objašnjenje mehanizma transporta i razmene gasova u disajnim putevima nije u potpunosti primenjiv kada se koristi tehnika ventilacije mlazom. Gasni volumen se ne isporučuje putem zatvorenog sistema za disanje kao što je slučaj kod KV, a ekspiratorni gasni volumen se mora, u najvećoj mogućoj meri, nesmetano usmeraviti da izlazi kroz disajne puteve prema spolja<sup>13</sup>.

Osnovni principi, kojima se objašnjava proces transporta i razmene gasova u disajnim putevima počivaju i na fizičkim zakonima o dinamici fluida i tečnosti:

1. Venturi efekat (Venturi or Friction Effect) i Entrainment“. Isporučeni gas, koji protiče kroz suženi otvor katetera velikom brzinom (mlaz gasa), gubi toplotu i stvara distalno od otvora subatmosferski pritisak koji usisava okolni vazduh (Venturijev efekat), što znači da je inspiratorni gas mešavina isporučenog gasa i gasa koji je usisan iz okruženja-atmosfere.

2. Koaksijalan protok gasa (Spike Formation/Coaxial Flow Pattern) Koaksijalan protok gasa podrazumeva da se najveća energija svakog isporučenog impulsa gasa nalazi na vrhu (konusno ispupčenje gasnog fronta) i kao takav mlaz gasa prodire u centralni deo disajnog puta. Konusni oblik gasnog mlaza omogućava najveći protok u centralnom delu gornjih disajnih puteva i mešanje gasa u distalnim delovima pluća.

3. Taylor-Type dispersija (Gas Mixing) podrazumeva:

- Potenciranu difuziju;
- Taylor-ova disperzija može da omogućiti mešanje svežeg i rezidualnog vazduha celom dužinom gasne struje u disajnom putu;
- Turbulentan protok gasa je prisutan u gornjem disajnom putu, a laminarni protok je prisutan na periferiji;
- Turbulentna Taylor-ova disperzija je od velikog značaja za razmenu gasova u traheji i oba glavna bronha.

Transport gasa u disajnim putevima u toku VFVM predstavlja još jednu specifičnost po kojoj se razlikuje od KMV: konvencionalno aplikovan disajni volumen transportuje se preko cele površine poprečnog preseka disajnih puteva do alveolarnog prostora, dok porcija gasa isporučene putem

džet ventilatora prevashodno ulazi u centralnu deo poprečnog preseka disajnih puteva. Skoro u isto vreme dolazi i do otpuštanja-curenja značajnog dela ekspiracionog volumena duž periferije poprečnog preseka prema napolje. Ovaj simultani, bidirekcionni i koaksijalni protok gasova je značajna karakteristika džet ventilacije, a istovremeno i jedan od najefikasnijih mehanizama transporta gasa<sup>30-33</sup>.

Parametri, koji se odnose na džet ventilaciju i njihovi međusobni odnosi. Određivanje parametara džet ventilacije u velikoj meri zavise od vrste i mogućnosti samog džet ventilatora. Da bi se razumeli principi ventilacije mlazom potrebno je poznavanje unapred zadatih parametara i parametara koji se moraju kontrolisati zato što se menjaju tokom džet ventilacije u zavisnosti od vrste hirurgije, objektivnih kliničkih uslova koji se odnose na samog pacijenta i efikasnosti same ventilacije i oksigenacije.

Od najvećeg značaja je razlikovanje upravo zadatih parametara, koji ostaju ne promenjeni tzv. fiksirani parametri kao što su: radni pritisak RP (working pressure), frekvencija ventilacije-FV (Cycle per minute-CpM), inspiratorno vreme IV (inspiration duration) i koncentracija kiseonika  $F_{iO_2}$  u isporučenom mlazu.

Parametri koji su promenjivi i zavise od kliničkih okolnosti vezanih za bolesnike i vrste hirurške intervencije su: koncentracija kiseonika u disajnom putu, volumen isporučenog gasa ( $V_{jet}$ ) i pritisak u disajnom putu ( $Paw$ )<sup>1, 6, 15, 30</sup>.

## **Monitoring**

Sa uvođenjem u kliničku praksu VFVM, pojavljuju se i problemi vezani za praćenje onih parametara, koji uslovljavaju bezbedno korišćenje ove tehnike ventilacije, zadovoljavajuću oksigenaciju i eliminaciju  $CO_2$ . Problemi koji se vezuju za monitoring su prvenstveno vezani za merenje ekspiratorne koncentracije  $CO_2$  i pritiska u disajnom putu u uslovima kada postoji otvoren disajni put. Tokom VFVM rutinsko, kontinuirano merenje end-tidel koncentracije  $CO_2$  nije moguće. Postoje četiri mogućnosti za praćenje ekspiratorne koncentracije  $CO_2$  koje imaju i svoje nedostatke: intermitentne analize gasova (nije moguće meriti kontinuirano), kapnografija (neophodno je intermitentno prekidanje džet ventilacije), transkutano merenje  $PaCO_2$  (manje je precizno, postoji vreme latencije >

1min), kontinuirano intraarterijsko merenje PaCO<sub>2</sub> (invazivno i skupo).

Auskultacija pluća je bila i još uvek je beskorisna metoda, jer je zvuk (buka) koji stvara mlaz gasova kada prolazi kroz uzani džet kateter, isti i nad grudnim košem i abdomenom bez obzira da li je mlaz gasova usmeren u traheju, ezofagus ili u mediastinum<sup>15, 34, 35</sup>.

### **Komplikacije VFVM**

Specifični rizici i nastanak mogućih komplikacija kada se koristi džet ventilacija zavise od modela džet ventilatora i prisutnih parametara sa kojima ventilator raspolaže, koji se mogu pratiti, načina isporučivanja gasova, upotrebe laserske tehnike. Najozbiljnija komplikacija udružena sa džet ventilacijom je nastanak barotraume pluća udružene sa neadekvatnim ekspirijumom. Pored toga što je džet ventilacija uspešno uvedena u kliničku praksu između ostalog da bi se tretirale komplikacije mehaničke ventilacije, ova tehnika ventilacije je udružena i sa složenim komplikacijama<sup>4</sup>. Komplikacije, koje su udružene sa VFVM i delom prisutne u KV, su posledice: prisustvo prekomerno visokog pritiska u disajnim putevima, produžena upotreba visoke koncentracije kiseonika, neadekvatna vlaženje i zagrevanje inspiratornog gasa, upotreba uzanog katetera za isporučivanje gasova i korišćenje džet ventilacije od strane nestručnog osoblja.

Najozbiljnija komplikacija udružena sa primenom džet ventilacije je barotrauma pluća nastala kao posledica nezadovoljavajućeg ekspirijuma. Mora se naglasiti da komplikacije, koje nastaju u toku džet ventilacije i njihov broj obrnuto je proporcionalan iskustvu anesteziologa i hirurga<sup>5, 36, 37</sup>.

### **Zaključak**

Uzimajući u obzir sve prednosti i nedostatke, kao i indikacije i kontraindikacije, tehniku anestezije (TIVA) visokofrekventna džet ventilacija je sigurna tehnika ventilacije uz minimalni stepen komplikacija u endoskopskoj hirurgiji disajnog puta. Predpostavke za uspešnu primenu tehnike visokofrekventne džet ventilacije bez komplikacija su visok stepen saradnje između anesteziološkog i hirurškog tima i mogućnost da se u kritičnim situacijama na raspolaganje stavi čitav spektar anestezioloških i hirurških opcija.

### **Literatura**

1. Klain M, Smith RB. Fluidic technology. A discussion and a description of a fluidic controlled ventilator for use with high flow oxygen techniques. *Anaesthesia* 1976;31(6):750-7.
2. Altissimi G, Gallucci L, Prattichizzo L, Arcamone D. Laryngeal Microsurgery Under general Anaesthesia Using Small-bore Endotracheal Tubes: Blood Gas Analysis. *Laryngoscope* 1994;104:325-7.
3. Bourgain JL, Chollet M, Fischler M, Gueret G, Mayne A. Guideline for the use of jet ventilation during ENT and oral surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29(10):720-7.
4. Ihra G, Gockner G, Kashanipour A, Aloy A. High frequency jet ventilation in European and North America institutions: developments and clinical practice. *Eur J Anesth* 2000;17:418-30.
5. Bacher A, Lang T, Weber J, Aloy A. Respiratory efficiency of subglottic low-frequency, subglottic combined-frequency, and supraglottic combined-frequency jet ventilation during microlaryngeal surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1506-12.
6. Bourgain JL, Desruennes E, Fischler M, Coppel DL. Transtracheal high frequency jet ventilation for endoscopic airway surgery: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2001;87:870-5.
7. Jaquet Y, Monnnier P, Ravussin P. Complications of difficult ventilation strategies in endoscopic laryngeal surgery. *Anaesthesiology* 2006;104:52-9.
8. Evans KL, Keene MH, Bristow ASE. High-Frequency Jet Ventilation-a review of its role in laryngology. *The Journal of Laryngology and Otology* 1994;108:23-5.
9. Lanzeberger-Schragl E, Doner A, Matthaues G, Zimpfer M, Aloy A. Superimposed High-Frequency Jet Ventilation for Laryngeal and Tracheal Surgery. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;26:40-6.
10. Hunsaker DH. Anesthesia for microlaryngeal surgery: The case for subglottic jet ventilation. *Laryngoscope* 1994;104(6):1-30.
11. Brooker CR, Hunsaker DH, Zimmerman AA. A New Anaesthetic System for Microlaryngeal Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:55-60.
12. Davies MJ, Hillel AD, Maronian CN, Posner LK. The Hunsaker Mon-Jet tube with jet effective for microlaryngeal surgery. *Can J Anesth* 2009;56:284-90.
13. Biro P, K. Wiedemann. Jetventilation und Anästhesie für diagnostische und therapeutische Eingriffe an den Atemwegen. *Anaesthesist* 1999;48: 669-85.
14. Cook TM, Alexander R. Major complications during anaesthesia for elective laryngeal surgery in the UK: a national survey of the use of high-pressure source ventilation. *Br J Anaesth* 2008;101(2): 266-72.
15. Rezaie-Majd A, Bigenzahn W, Denk DM, Burian M, Kornfehl J. Superimposed high-frequency jet ventilation (SHFJV) for endoscopic laryngotracheal surgery in more than 1500 patients. *Br J Anaesth* 2006;96(5):650-65.
16. Benumof JL, Scheller MS. The importance of

transtracheal jet ventilation in the management of the difficult airway. *Anesthesiology* 1998;769-78.

17. Misioliek H, Knapik P. Comparison of double-lung jet ventilation and one lung ventilation for thoracotomy. *European Journal of Anaesthesiology* 2008;25(1):15-21.

18. Buise M, Van Bommel J, Van Genderen M, Tilanus H, van Zundert A, Gommers D. Two-Lung High-Frequency Jet Ventilation as an Alternative Ventilation Technique During Transthoracic Esophagectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(4):509-12

19. Ihra G, Hieber C, Adel S, Kashanipour A, Aloy A. Tubeless high-frequency jet ventilation for laryngotracheal laser surgery in pediatric anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;(44):457-60.

20. Lee JK, Yoon TM, Oh SE, Lim SC. Treatment of exudative tracheitis with acute airway obstruction under jet ventilation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:606-7.

21. Patel A, Rubin JS. The difficult airway: the use of subglottic jet ventilation for laryngeal surgery. *J of Voice* 2008;33:22-4.

22. Rubin JS, Patel A, Lennox P. Subglottic jet ventilation for suspension microlaryngoscopy. *J of Voice* 2005;19:146-50.

23. Ross-Anderson DJ, Ferguson, Patel A. Transtracheal jet ventilation in 50 patients with severe airway compromise and stridor. *Br J Anaesth* 2011;106(1):140-4.

24. Bouldi M, Bearfield P. Techniques for emergency ventilation through a needle cricoidotomy. *Anaesthesia* 2008;63:535-9

25. Bolton F. Emergency jet ventilation in children. *Paediatr Anaesth* 2009;19:425-7.

26. Buise M, Bommel J. Two-Lung High-Frequency Jet Ventilation as an Alternative Ventilation Technique During Transthoracic Esophagectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(4):509-12.

27. Canty DJ, Dhara SS. High frequency jet ventilation through a supraglottic airway device: a case serious of patients undergoing extra-corporal shock wave lithotripsy. *Anaesthesia* 2009;64:1295-9.

28. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, Talmon Y, Ivry S. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery - The effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind study. *Laryngoscope* 2009;119:2449-53.

29. Chan KP, Stewart TE. Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:170-4.

30. Baer GA. Joint Papers on Jet Ventilation 2011. available <http://tampub.uta.fi/tulos.php?tidot=428>

31. Standiford TJ, Morganroth ML. High-frequency ventilation. *Chest* 1989;96:1380.

32. Slutsky AS. High-frequency ventilation. *Intensive Care Medicine* 1991;17:375-6.

33. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002;347:631-7.

34. Gentz BA, Shupak RC, Bhatt SB, Bay C. Carbon dioxide dynamics during apneic oxygenation: the effects of

preceding hypocapnia. *J Clin Anesth* 1998;10:189-94

35. Guenard H, Cros AM, Boundey C. Variations in flow and intraalveolar pressure during jet ventilation: theoretical and experimental analysis. *Resp Physiol* 1989;75:235-45

36. Ihra GC, Tsai CJ, Kimberger O. Brief reports: intrinsic positive end-expiratory pressure at various frequencies of supraglottic jet ventilation in a model of dynamic upper airway obstruction. *Anesth Analg* 2010;111(3):703-6.

37. Ihra GC, Heid A, Pernerstorfer T. Airway stenosis-related increase of pulmonary pressure during high-frequency jet ventilation depends on injector's position. *Anesth Analg* 2009;109(2):461-5.

## Revijalni članak

PNEUMONIJA UDRUŽENA SA  
VENTILATORNOM POTPOROM  
BOLESNIKA

Ljiljana Gvozdrenović<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>,  
Gorica Mališanović<sup>2</sup>, Vladimir Dolinaj<sup>2</sup>,  
Sandra Jovanović<sup>1,2</sup>, Nevena Kalezić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

<sup>2</sup> Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>4</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

VENTILATOR ASSOCIATED  
PNEUMONIA

Ljiljana Gvozdrenović<sup>1,2</sup>, Dejan Marković<sup>3,4</sup>,  
Gorica Mališanović<sup>2</sup>, Vladimir Dolinaj<sup>2</sup>,  
Sandra Jovanović<sup>1,2</sup>, Nevena Kalezić<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine University of Novi Sad

<sup>2</sup> Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

<sup>3</sup> School of Medicine University of Belgrade

<sup>4</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** Pnevmonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika (VAP) je vrsta intrahospitalne infekcije i definiše se kao pnevmonija, nastala 48 sati nakon intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije. Učestalost je 8-28% intubiranih bolesnika i udružena je sa visokom stopom mortaliteta, od 33-50%. Uzročnici su obično bakterije, a u zavisnosti od vremena nastanka uzrokovana je osetljivim ili rezistentnim sojevima bakterija. Primarni put dospevanja patogena u traheju je kroz tubus – aspiracijom, ili difundovanjem bakterija oko kafa endotrahealnog tubusa. Praćena je visokom stopom mortaliteta, povećanom cenom i dužinom lečenja, te se velika pažnja pridaje nefarmakološkim i farmakološkim merama prevencije njenog nastanka. Krucijalnu ulogu ima rana dijagnoza od koje zavisi izbor antibiotika. Dijagnoza se bazira na kliničkoj slici, radiografskom nalazu i mikrobiološkim rezultatima. Terapija se sprovodi jednim antibiotikom - monoterapija ili kombinacijom više antibiotika. Izbor antibiotika zavisi od vremena nastanka pnevmonije u odnosu na početak mehaničke ventilacije i prisustva faktora rizika za nastanak infekcije uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija. Optimalna antibiotska terapija predstavlja ključ uspešnog lečenja bolesnika sa ventilator udruženom pnevmonijom.

**Ključne reči:** ventilator-udružena pnevmonija, epidemiologija, prevencija, dijagnoza, terapija

**Summary.** Pneumonia associated with ventilator support patients (VAP) is a type of nosocomial infection and is defined as pneumonia occurred 48 hours after intubation of patients and initiation of mechanical ventilation. The incidence is 8-28% intubated patients and is associated with a high mortality rate of 33-50%. The causes are usually bacteria, depending on the time of onset is caused by sensitive or resistant strains of bacteria. The primary way of maturities of pathogens into the trachea through a tube - aspiration, or diffusion of bacteria around the endotracheal tube coffee. Accompanied by a high mortality rate, increased cost and length of treatment, and much attention is given to non-pharmacological and pharmacological measures preventing its occurrence. A crucial role is early diagnosis that will affect the choice of antibiotics. Diagnosis is based on clinical presentation, radiographic findings and microbiological results. The therapy is conducted one antibiotic - monotherapy or a combination of different antibiotics. The choice of antibiotics depends on the time of onset of pneumonia since the beginning of mechanical ventilation and the presence of risk factors for infections caused by multiresistant strains of bacteria. The optimal antibiotic therapy is the key to successful treatment of ventilator pneumonia joint.

**Key words:** ventilator-associated pneumonia, epidemiology, prevention, diagnosis, treatment

## Uvod

**P**neumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika (VAP) je vrsta intrahospitalne infekcije i definiše se kao pneumonija nastala 48 sati nakon intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije<sup>1</sup>. Učestalost je 8-28% intubiranih bolesnika i udružena je sa visokom stopom mortaliteta, od 33-50%<sup>2,3</sup>. Iz tog razloga, ona danas predstavlja veliki problem sa kojim se anesteziolozi često susreću.

## Epidemiologija i etiologija

Nacionalna Zdravstvena mreža bezbednosti (National Healthcare Safety Network -NHSN), SAD, u toku 2002. godine, je evidentirala 250.000 bolesnika, sa dijagnostikovanom pneumonijom, udruženom sa ventilatornom potporom (VAP), od kojih je 36.000 imalo letalni ishod<sup>4</sup>. NHSN, 2011. godine, evidentira više od 3525 bolesnika sa dijagnostikovim VAP-om i činjenicom da je incidenca smrtnosti, dnevno, bila do 4.9 na 1000 aparata za mehaničku ventilaciju<sup>5</sup>. U radovima Koefa (Kollef) i saradnika, stopa smrtnosti kod VAP-a, bila je viša od 30%<sup>6</sup>. Kraven (Craven) i saradnici, ističu da je letalitet u hirurškim jedinicama intenzivne terapije, iznosio od 27-43%<sup>7</sup>.

Triger za nastanak VAP-a je otvoreni put za bakterije, preko donjih delova respiratornog trakta, kroz endotrahealni tubus ili traheostomu (prolazak subglotičkog i želudačnog sekreta oko kafa endotrahealnog tubusa, zbog niskog pritiska u kafu kao i kontaminirani delovi aparata za arteficialnu ventilaciju i disajnog kruga - crevo, ovlaživač i tubus), kod osoba sa oboljenjem pluća ili neki tip imunodeficijencije. Bakterije difunduju u kapljicama kroz i oko tubusa, gde se udahom, u vidu embolusa infiltriraju u donje delove pluća<sup>3</sup>.

Dijagnostičke i terapijske procedure, kao što su sukcija ili bronhoskopija, reintubacija, takođe dovode do infiltracije bakterija, međutim one mogu poticati i iz nekog žarišta u organizmu. Povišen izik za nastanak VAP-a imaju intubirani bolesnici, bolesnici sa prethodnim plućnim oboljenjem (hronična obstruktivna bolest pluća, emfizem, astma, prethodno preležana pneumonija), na imunosupresivnoj terapiji, nakon abdominalne i torakalne hirurgije kao i bolesnici bez svesti. ležeći položaj pacijenata, opekotine, trauma, bolesti i

povrede CNS-a, respiratornog trakta, srčana oboljenja, primena mišićnih relaksanata, H<sub>2</sub> blokatora, povišen gastrički pH, kao i bakterijska kolonizacija želuca. Veća vrednost APACHE skora je dijagnostičko-prognostički parametar, većeg rizika za pojavu VAP-a<sup>8</sup>.

Kuk (Cook DJ) u svom istraživanju ističe, da je najveća incidencija u prvih 5 dana od intubacije (3% dnevno), od petog do desetog dana, iznosi 2% dnevno, a nakon toga, 1% dnevno<sup>9</sup>. Incidenca VAP-a se povećava sa dužinom trajanja mehaničke ventilacije sa 5%, nakon 5 dana mehaničke ventilacije, na 68,8% koji su bili 30 dana na mehaničkoj ventilaciji<sup>10</sup>.

VAP se prema vremenu nastanka, može podeliti na rano i kasno nastalu pneumoniju. Rano nastala pneumonija, nastaje u prva četiri dana od hospitalizacije, ima bolju prognozu i obično je uzrokovana sojevima koji su osetljivi na antibiotike. Nakon četiri dana, može se dijagnostikovati, kasno nastala pneumonija, koja ima lošiju prognozu. Uzročnici su najčešće multirezistentni sojevi bakterija (oksalilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* ili *Enterobacter species*). Bolesnike kod kojih pneumonija nastane u prva četiri dana, koji su bili hospitalizovani u prethodnih 90 dana i primali antibiotsku terapiju ili ako kod njih postoje drugi faktori rizika za nastanak infekcije multirezistentnim sojevima, trebalo bi tretirati kao i bolesnike sa kasno nastalom pneumonijom<sup>11,12</sup>.

## Patogeneza

Prisustvo endotrahealnog tubusa remeti prirodan put kretanja udahnutog vazduha čime se zaobilazi nekoliko odbrambenih mehanizama u borbi protiv nastanka pneumonije. Zaobilazi se nosna sluznica i mehanička prepreka dlačica u nosu kao i humidifikacija udahnutog vazduha, onemogućava se refleks kašlja i smanjuje se mukocilijarni klirens<sup>13</sup>.

Orofarinks predstavlja glavni rezervoar patogena koji izazivaju pneumoniju. Epitelne ćelije sluzokože usne duplje u zdravih osoba su normalno prekrivene salivarnim glikoproteinom - fibronektinom koji sprečava zadržavanje i proliferaciju patogena. Kod kritično obolelih, nivo fibronektina je smanjen tako da brzo dolazi do kolonizacije usne duplje gram negativnim bakterijama iz digestivnog

trakta ili bakterijama iz sinusa. Prisustvo nazogastrične sonde ili nazotrahealno plasiranog tubusa pogoduje nastanku sinuzitisa. Upotreba H<sub>2</sub> blokatora i antacida kod kritično obolelih, dovodi do smanjenja kiselosti želudačnog sadržaja i proliferacije gram negativnih bakterija koje mogu dospeti do usne duplje<sup>14</sup>.

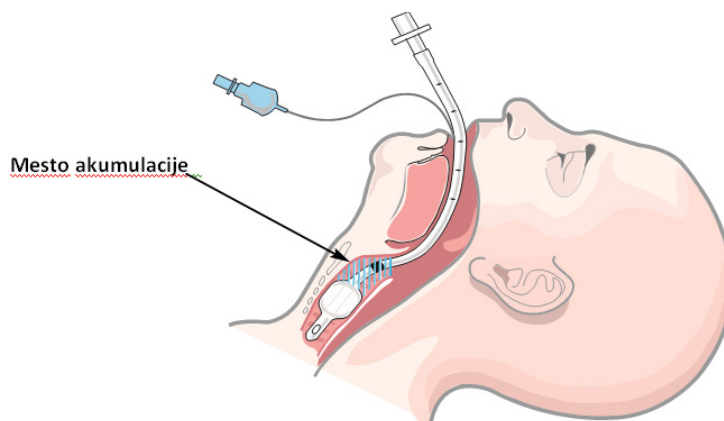
Patogeni uzročnici, iz usne duplje zajedno sa salivom klize pored tubusa kroz otvoren glotis, zadržavaju se iznad kafa endotrahealnog tubusa (pošto tubus ne zatvara hermetički traheju) i klize dalje pored kafa i dolaze do donjih disajnih puteva (Slika 1, Slika 2)<sup>15-19</sup>. Inglis (Inglis TJ) naglašava da postoji i drugi put dospevanja patogena je kroz tubus. Veoma brzo nakon intubacije na unutrašnjoj površini tubusa se stvara biofilm koji u sebi sadrži bakterije. Fragmentacijom biofilma u toku ventilacije pod pozitivnim pritiskom ili direktnom inokulacijom patogena (nesterilnim aspiracionim kateterima) može da nastane kolonizacija donjih disajnih puteva i razvoj infekcije<sup>19, 20</sup>. Adair (Adair CG) ističe da infekcija može da nastane i hematogenim širenjem patogena iz udaljenih područja ali znatno ređe<sup>20</sup>.

## Dijagnoza

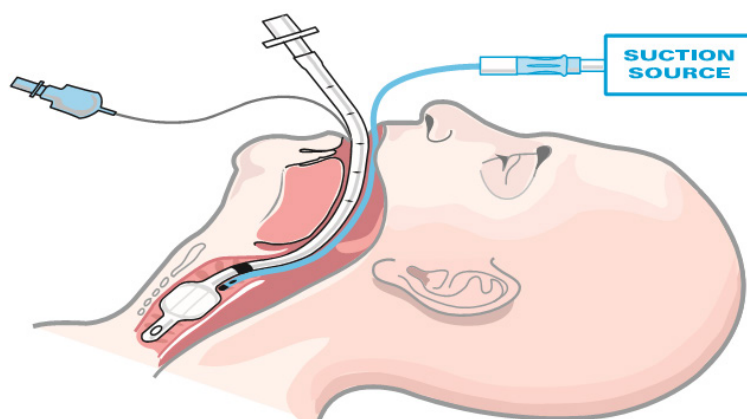
Dijagnoza VAP-a se postavlja na osnovu kliničke slike, radiografskog nalaza na plućima, korišćenjem scoring sistema i na osnovu mikrobioloških analiza dobijenog sekreta iz disajnih puteva. Prisustvo radiografskog infiltrata kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji može biti uzrokovana i drugim neinfektivnim uzrocima (diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze atelektaza, alveolarna hemoragija, plućna embolija ili izliv), a povećan broj leukocita i povišena temperatura su nespecifični znaci i mogu biti posledica infekcije izvan pluća (npr. infekcija intravenskih katetera, prisustvo abscesa, infekcija rane). Sa druge strane povišena temperatura, povećan broj leukocita, purulentni traheobronhijalni sekret iz koga se mogu izolovati bakterije bez radiografskih promena na plućima ukazuju na postojanje traheobronhitisa koji zahteva antibiotsku terapiju, produžuje lečenje ali ne povećava smrtnost bolesnika<sup>21</sup>.

Pugin (Pugin) i saradnici su u praksu uveli CPIS skor (Clinical pulmonary infection score)

Slika 1. Akumulacija orofaringealnog sekreta (iznad kafa endotrahealnog tubusa)



Slika 2. Subglotična spiracija



kojim se kombinuju klinički, radiografski, fiziološki i mikrobiološki podaci u jedinstven numerički rezultat. Ukoliko je vrednost ovog skora preko 6 postoje kriterijumi da se postavi dijagnoza VAP-a. Kada se na osnovu kliničke slike i radiografskog nalaza posumnja na VAP potrebno je uzeti dve sukcesivne hemokulture, kao i punktate pleure ako postoji izliv. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu mikrobiološke analize materijala dobijenog iz disajnih puteva. Kvantitativne mikrobiološke metode (tačno određivanje broja bakterijskih kolonija u jednom mililitru) imaju prednost u odnosu na semikvantitativne metode (veličine kolonija se gradišu sa jednim ili više pluseva) i nekvantitativne metode u postavljanju dijagnoze pneumonije. Materijal za mikrobiologiju može da se dobije neinvazivnim (endotrahealna aspiracija) ili invazivnim tehnikama (bronhoalveolarna lavaža i uzimanje uzorka specijalnim četkicama koje se nalaze na vrhu katetera koji se uvodi bronhoskopom - "Protected specimen brushing" tehnika)<sup>22</sup>.

Endotrahealna aspiracija je jednostavna i jeftina metoda koja se svakodnevno rutinski sprovodi u jedinicama intenzivnog lečenja. Pošto se njome dobija aspirat iz gornjih disajnih puteva koji su obično kolonizovani bakterijama, potrebno je da broj bakterijskih kolonija u mikrobiološkom nalazu bude veći od 10<sup>6</sup> u mililitru (CFU > 10<sup>6</sup>/ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Druge dve tehnike su skuplje, invazivne i zahtevaju upotrebu bronhoskopa i obučenog kadra. Bronhoalveolarna lavaža se izvodi sa oko 150 ml sterilnog fiziološkog rastvora a u uzorku je potrebno da bude više od 10<sup>4</sup> - 10<sup>5</sup> bakterijskih kolonija po mililitru da bi se postavila dijagnoza VAP. U uzorku dobijenom specijalnim četkicama na vrhu katetera koji se bronhoskopom uvodi u donje respiratorne partije (protected specimen brushing - PSB) potrebno je da broj bakterijskih kolonija bude veći od 10<sup>3</sup> u mililitru (CFU > 10<sup>3</sup>/ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Ukoliko je broj kolonija manji od napred navedenih vrednosti onda se verovatno radi o kolonizaciji ili kontaminaciji uzetog materijala. U kliničkoj praksi podjednako se koriste i invazivne (bronhoskopske tehnike) i neinvazivna tehnika (endotrahealna aspiracija). Za sada ne postoji konsenzus oko toga koja je od ovih tehnika superiornija.<sup>23</sup>

U vodiču Američkog udruženja torakalnih hirurga kvantitativnoj analizi uzoraka prikupljenih

invazivnim tehnikama daje se prednost u odnosu na analizu uzoraka dobijenih endotrahealnom aspiracijom u dijagnostici VAP<sup>24</sup>. Hajlend (Heyland D) i saradnici nisu potvrdili ove dokaze, velikom studijom, kojom su poređene bronhoskopske tehnike i tehnika endotrahealne aspiracije<sup>25</sup>.

CDC/NHSN Protocol Clarifications je u julu 2013. godine postavio standardne kliničke kriterijume za postavljanje dijagnoze VAP-a:

- Groznica i temperatura > 38 ° C
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm<sup>3</sup>) ili leukocitoza (> 12,000 VBC/mm<sup>3</sup>)
- Stariji od 70 godina, promenjeno psihičko stanje, bez drugih evidentnih uzroka<sup>26</sup>.

Najmanje dva od sledećih parametara:

- purulentni sputum<sup>26</sup>, ili promena u karakteru sputuma<sup>3</sup>, pogoršanje kašlja, dispneja ili tahipneja<sup>27</sup>.
- Pogoršanje razmene gasova (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 240), povećani zahtevi za kiseonikom<sup>28</sup>.

Najmanje tri od sledećih simptoma :

- Temperaturna nestabilnost.
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm<sup>3</sup>) ili leukocitoza (> 15.000 VBC/mm<sup>3</sup>) ili skretanje ulevo (> 10 % band oblici).
- Novi početak purulentnog sputuma ili promena u karakteru sputum, ili povećanje lučenja sekreta ili povećani zahtevi za aspiracijom.

- Apnea, tahipnea, teško disanje, kašalj, bradikardija ili tahikardija.

Alternativni kriterijumi za decu > 1 godina ili ≤ 12 godina, podrazumevaju, najmanje tri parametra:

- Groznica (> 38,4 ° C) ili hipotermija (< 36,5 ° C).
- Leukopenija (< 4000 VBC/mm<sup>3</sup>) ili leukocitoza (≥ 15.000 VBC/mm<sup>3</sup>).
- Novi početak purulentnog sputuma, ili promena u karakteru sputuma.
- Novi početak ili pogoršanje kašlja, dispneje u spavanju, tahipnea.
- Pogoršanje razmene gasova (pulsna oksimetrija < 94 %)<sup>4, 5, 10, 11, 12, 28</sup>.

## Prevenција

Kanadski komitet za izradu vodiča za prevenciju i terapiju VAP-a, iz 2008. godine, dao je preporuke koje se poklapaju sa preporukama Američkog udruženja za torakalnu hirurgiju iz 2004. godine. One uključuju nefarmakološke i farmakološke mere



prevencije. Od nefarmakoloških mera preporučuje se orotrahealna intubacija, pre nego nazotrahealna, postavljanje uzglavlja bolesnika pod uglom od najmanje 45% i aspiracija iz tubusa krišćenjem zatvorenih sistema za sukciju. Preporučuje se kontinuirana aspiracija subglotičnog sekreta korišćenjem specijalnih tubusa kod svih bolesnika kod kojih se očekuje trajanje ventilacije duže od 72 sata<sup>24, 29</sup>.

Pored nefarmakoloških mera preporučuje se i oralna antiseptična primena hlorheksidina (naročito u kardiohirurgiji) kao i oralna antiseptična primena povidon jodida kod bolesnika sa teškim povredama glave. Selektivna dekontaminacija digestivnog trakta se ne preporučuje u rutinskoj prevenciji VAP-a. Morov (Morrow LE) govori o uspešnoj prevenciji VAP-a, peroralnom primenom kultura probiotika<sup>30</sup>.

Mere prevencije nastanka VAP-a:

- ✓ Potencirati neinvazivnu MVP.
- ✓ Orotrahealnu intubaciju i orogastričnu sondu treba primenjivati češće u odnosu na nazotrahealnu intubaciju i nazogastričnu sondu kako bi se smanjio nastanak nozozinuzitisa.
- ✓ Kontinuirana aspiracija subglotičkog sekreta.
- ✓ Pritisak kafa endotrahealnog tubusa treba održavati na nivou 22-25 mmHg, kako bi se smanjilo propuštanje nagomilanog sekreta i bakterija iznad kafa u donje disajne puteve.
- ✓ Kontaminirane kondenzate treba pažljivo prazniti iz sistema u aparatu za MVP.
- ✓ Vreme trajanja MVP treba skratiti što je moguće više.
- ✓ Edukacija i kontinuirani trening osoblja na odeljenju intenzivne terapije.
- ✓ Pacijente treba postavljati u polusedeći položaj (30-45 stepeni) kako bi se izbegla aspiracija.
- ✓ Eeneralna ishrana je poželjnija od parenteralne jer smanjuje rizik od komplikacija vezanih za CVK i prevenira se atrofija crevne sluzokože.
- ✓ Rutinska profilaksa VAP-a oralnim antibiotcima i selektivna dekontaminacija GIT-a.
- ✓ Smanjivanje orofaringealne kolonizacije upotrebom oralnog hlorhesidina kod odabranih pacijenata.
- ✓ Povremeno treba smanjivati ili prekidati nivo sedacije, a svakako izbegavati primenu relaksanata kod ovih bolesnika<sup>2</sup>.

## Terapija

Izbor inicijalne empirijske antibiotske terapije zavisi od prisustva faktora rizika za nastanak infekcije multirezistentnim sojevima bakterija<sup>31</sup>. Ako je pneumonija nastala u prva četiri dana od intubacije i ne postoje faktori rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija verovatni uzročnici su gram pozitivne bakterije (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*), ili gram negativne bakterije osetljive na antibiotike (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*, *Proteus species*, *Serratia marcescens*). U tom slučaju lek izbora je jedan od sledećih antibiotika: ceftriaxon, hinoloni (levofloxacin ili ciprofloksacin), ampicilin/sulbactam, ili ertapenem<sup>31</sup>.

Ukoliko postoje faktori rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija ili je pneumonija nastala nakon 4 dana od intubacije i započinjanja mehaničke ventilacije pluća mogući uzročnici pneumonije su pored gore pomenutih sojeva osetljivih na antibiotike i neki od rezistentnih sojeva bakterija: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella-ESBL*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, methicillin-resistentni *S. aureus*. U tom slučaju se preporučuje de-eskalaciona strategija primene antibiotika. Ona podrazumeva inicijalnu empirijsku antibiotsku terapiju širokog spektra kako bi se pokrio što veći broj potencijalnih patogena uz kasnije sužavanje i isključivanje antibiotika. Inicijalna empirijska terapija treba da uključi kombinaciju antibiotika. Najpre neki antipseudomonalni cefalosporin (cefepim ili ceftazidim), ili antipseudomonalni karbapenem (imipenem ili meropenem) ili kombinaciju beta laktamskog antibiotika i inhibitora beta laktamaze (piperacilin/tazobactam). Jednom od njih se dodaje drugi antibiotik - neki od antipseudomonalnih hinolona (ciprofloksacin ili levofloksacin) ili neki od aminoglikozida (amikacin, gentamicin, tobramicin). Ako postoji verovatnoća nastanka infekcije methicillin rezistentnim *S. aureus*-om njima se dodaje i treći antibiotik Vankomycin ili Linezolid. Ovakva trojna antibiotska terapija se nastavlja dok mikrobiološka analiza ne bude dostupna (obično 48 časova)<sup>24</sup>.

Kada rezultat mikrobiološke analize postane dostupan inicijalna empirijska antibiotska terapija može biti sužena, promenjena ili čak ukinuta. Uko-

liko je rezultat mikrobiološke analize negativan, a došlo je do poboljšanja u kliničkoj slici (rezolucija radiografskih promena, smanjenje broja leukocita, smanjenje sekreta iz disajnih puteva) antibiotici se mogu bezbedno ukinuti. Ukoliko je nalaz negativan, a nema poboljšanja u kliničkoj slici treba tragati za drugim mestom i uzročnicima infekcije ili drugom dijagnozom. Ako je mikrobiološki nalaz pozitivan, a ima poboljšanja u kliničkoj slici antibiotike treba suziti ako je uzročnik neka od bakterija osetljivih na antibiotike i nastaviti do ukupno 7-8 dana antibiotske terapije. Ako je uzročnik neka od multirezistentnih bakterija (npr. *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* – sojevi koji luče beta laktamaze proširenog spektra...) kombinaciju antibiotika prema antibiogramu treba nastaviti do ukupno 15 dana<sup>32</sup>.

Put administracije, inicijalno treba da bude intravenski sa mogućnošću prelaska na peroralnu formu, kod bolesnika koji dobro reaguju na terapiju. Ovde se pre svega misli na hinolone i Linezolid koji imaju oralne formulacije nakon čijih primena se postiže ista bioraspoloživost leka kao i nakon primene intravenske forme<sup>2</sup>.

### **Kontroverze u terapiji VAP**

Monoterapiju treba primeniti kad god je to moguće zato što je kombinovana terapija skupa i izlaže bolesnika eventualno nepotrebnim antibioticima. Kod bolesnika koji su bez rizika za prisustvo multirezistentnih sojeva bakterija, kao i kod bolesnika gde je dokazani uzročnik meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) preporučuje se primena samo jednog antibiotika<sup>33</sup>.

Fowler (Fowler R) savetuje da se u terapiji ventilator udružene pneumonije, izazvane gram negativnim multirezistentnim sojevima, kombinuju beta laktamski antibiotik i hinoloni ili aminoglikozidi. Iako je bioraspoloživost hinolona u plućima mnogo veća od bioraspoloživosti aminoglikozida bolji rezultati u lečenju se ipak postižu ako se beta laktamski antibiotik kombinuje sa aminoglikozidima nego ako se kombinuje sa hinolonima. Ukoliko ima kliničkog poboljšanja aminoglikozide treba isključiti iz terapije nakon 5 dana da bi se smanjio rizik nastanka bubrežnih komplikacija<sup>34</sup>.

Rezultati randomizovane, kontrolisane multicentrične studije, Častre (Chastre J) i saradnika je pokazala da bolesnici koji su antibiotsku terapiju

primali 8 dana imaju sličan ishod lečenja kao i bolesnici koji su antibiotsku terapiju primali 15 dana. Rezultati ove studije su pokazali i češći relaps infekcije ako je uzročnik bio *Pseudomonas aeruginosa* kod bolesnika koji su antibiotik dobijali 8 dana nego kod onih koji su antibiotik dobijali 15 dana. Tako da se sugeriše trajanje terapije od najmanje 15 dana za pneumonije uzrokovane multirezistentnim sojevima bakterija<sup>35</sup>.

Studija Stolca (Stolz D) i saradnika, sugeriše da prokalcitoninom (PCT) vođena antibiotska terapija kod bolesnika sa VAP-om može značajno da redukuje trajanje antibiotske terapije (za 27%). Kao bezbedna granica uzima se nivo prokalcitonina od 0,25 µg/L. Ako je PCT < 0,25 µg/L, treba razmotriti ukidanje antibiotika. Ukoliko su početne vrednosti prokalcitonina bile izuzetno visoke, antibiotik se može bezbedno ukinuti ako je vrednost prokalcitonina pala za 80-90% od početne vrednosti (npr. početna vrednost prokalcitonina je 10,0 µg/L a posle nekoliko dana terapije ona padne na 1,0 µg/L – tada se može bezbedno isključiti antibiotik iako je ova vrednost značajno veća od granične vrednosti od 0,25 µg/L). Ako su vrednosti PCT > 0,5 µg/L treba nastaviti antibiotik, a ako su veće od 1,0 µg/L neophodno je nastaviti antibiotsku terapiju. Po isključivanju antibiotika potrebna je brižna evaluacija bolesnika i vrednosti prokalcitonina za 6 i 24 sata<sup>36</sup>.

### **Zaključak**

Na osnovu kliničke slike i mikrobiološkog nalaza, antibiotski spektar treba suziti i terapiju prekinuti osmog dana. Ukoliko je uzročnik multirezistentna bakterija, kombinacija antibiotika se nastavlja, 15 dana.

### **Literatura**

1. Koenig S, Truitt J. Ventilator - associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Reviews*. 2006;19(4): 637-57.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
4. Klevens RM, Edward JR, Richards CL. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports* 2007;122:160-6. Available at [http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/infections\\_deaths.pdf](http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/hai/infections_deaths.pdf).

5. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2011, Device-associated Module. Available at <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/dataStat/2012NHSNReport.pdf>.
6. Kollef MH. The Prevention of Ventilator Associated Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 1999; 340:627-34.
7. Craven DE. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2000; 117:186S-7.
8. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:302—5.
9. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129(6):433–40.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control 4. Practices Advisory Committee. *MMWR* 2004;53(No. RR-3). Available at <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/HAPneu2003guidelines.pdf>.
11. Your guide to the Standardized Infection Ratio (SIR). October 2010. Available at [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Newsletters/NHSN\\_NL\\_OCT\\_2010SE\\_final.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Newsletters/NHSN_NL_OCT_2010SE_final.pdf)
12. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783-805. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/dataStat/2009NHSNReport.PDF>.
13. Mayall GC. Ventilator Associated Pneumonia or Not? Contemporary Diagnosis. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7:200-4.
14. Hunter J, Corry P. Ventilator-associated pneumonia. *BJA* 2002;2(5):148-50.
15. Cameron JL, Reynolds J, Zuidema GD. Aspiration in patients with tracheostomies. *Surg Gynecol Obstet* 1973;136:68–70.
16. Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242–5.
17. Valles J, Artigas A, Rello J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995;122:179–86.
18. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279:781-7.
19. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014–8.
20. Adair CG, Gorman SP, Feron BM. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072–6.
21. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483–9.
22. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121–9.
23. Mehta R, Groth M. Invasive or non-invasive management of suspected ventilator-associated pneumonia? And old controversy revisited. *Clin Pulm Med* 2000;7:277-9.
24. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
25. Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. For the Canadian Critical Care Trials Group: A multicentre trial of invasive diagnostic techniques for ventilator associated pneumonia. *New Eng J Med* 2006; 355:2619-30.
26. Warren DKS SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and Attributable Cost of Ventilator-Associated Pneumonia among Intensive Care Unit Patients in a Suburban Medical Center. *Critical Care Medicine* 2003; 31:1312-7.
27. Rello J, Paiva JA, Baraibar J. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:955-70.
28. Hubmayr RD BH, Elliot M, Fessler H, Georgopoulos D, Jubran A, Limper A, Pesenti A, Rubinfeld G, Stewart T, Villar J. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia-Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-36.
29. Muscedere J, Dodek P, Keenan S. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *Journal of Critical Care* 2008; 23: 126–37.
30. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:1058-64.
31. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262–8.
32. Paladino JA. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia. *Can J Hosp Pharm* 1995;48:276–283.
33. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995;108(2 Suppl):1S–16S.
34. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, GouldMK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes inpatients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003;123:835–44.

---

35. Chastre J, Wolff M, Fagon JY . Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003; 290: 2588-98

36. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in VAP: A randomized study. Eur Respir J. 2009;34(6):1364-75.

## 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)<sup>1</sup> 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:<sup>2</sup>

- 1) Postojanje nekog od predisponirajućeg faktora rizika (sepsa, trauma, pankreatitis)
- 2) Teška hipoksemija u prisustvu visokih vrednosti inspiratorne frakcije kiseonika (FiO<sub>2</sub>)
- 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.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>2</sup> Sepsa, bakterijska i aspiraciona pneumonija, kao i politrauma predstavljaju najznačajnije uzročnike i povezane su sa više od 70% svih slučajeva.<sup>5</sup>

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,<sup>5</sup> 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.<sup>2,6</sup>

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%.<sup>7,8</sup> Najteža klinička slika, sa najmanjim oporavkom plućne funkcije i najvećim mortalitetom vezuje se za ARDS kod bolesnika sa sepsom.<sup>9</sup>

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.<sup>9</sup> 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.<sup>10, 11</sup> 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 konsezus 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.<sup>12</sup>

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.<sup>12</sup> Glavna klinička obeležja su hipoksemijai prisustvo bilateralnih plućnih zasenčenja, udruženih sa mešanjem venske krvi, povećanim mrtvim prostorom i smanjenom plućnom komplijansom.<sup>12</sup> Morfološka karakteristika akutne faze je difuzno oštećenje alveola (edem, inflamacija, hemoragija i prisustvo hijalinih membrana).<sup>13</sup>

U poslednjoj, Berlinskoj definiciji opisane su tri međusobno isključive kategorije hipoksemije:<sup>13</sup>

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.<sup>14, 15</sup>

Za postavljanje dijagnoze ARDS-a, prema poslednjoj definiciji, potrebno je da se klinička slika ovog sindroma razvije unutar 7 dana od ispoljavanja predisponiranog faktora.<sup>12</sup> 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.<sup>16</sup>

Takođe, dijagnoza prema novoj definiciji, podrazumeva kategorizaciju hipoksemije uz primenu minimalnog PEEP-a (pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma) od 5 cmH<sub>2</sub>O.<sup>12</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>12</sup>

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.<sup>15</sup>

Tabela 1. Berlinska definicija akutnog respiratornog distres sindroma

	<b>Akutni respiratorni distres sindrom</b>
<b>Vreme početka</b>	<b>Unutar 7 dana</b> od poznatog kliničkog uzroka ili pogoršanja respiratornih simptoma
<b>Dijagnostičko snimanje grudnog koša*</b>	Bilateralna zasenčenja, koja <b>ne mogu</b> da se objasne torakalnim izlivima, kolapsom ili plućnim nodusima
<b>Poreklo plućnog edema</b>	Respiratorna insuficijencija koja se ne pripisuje popuštanju srca ili viškom tečnosti. Ukoliko nema faktora rizika, potrebna je objektivna procena (ehokardiografija)
<b>Hipoksemija</b>	
<b>Blaga</b>	200 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 300 mm Hg sa PEEP-om ili CPAP-om >5 cm H <sub>2</sub> O
<b>Srednja</b>	100 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >200 mm Hg sa PEEP-om >5 cm H <sub>2</sub> O
<b>Teška</b>	100 mm Hg < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> sa PEEP-om >5 cm H <sub>2</sub> 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.<sup>15</sup> Takođe, snižena komplijansa (0.4 ml/cm H<sub>2</sub>O/kg idealne telesne težine) predstavlja jaki prediktor mortaliteta i može da dodatno doprinese stratifikaciji rizika kod bolesnika sa ARDS-om.<sup>15</sup>

### **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.<sup>17</sup>

Međutim, pored pozitivnih efekata na lečenje i preživljavanje bolesnika sa respiratornom insuficijencijom, mehanička ventilacija može da izazove oštećenje i rupturu plućnog parenhima (barotrauma),<sup>17</sup> 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 ili inflamatorna reakcija i oslobađanje medijatora zapaljenja kao posledica nefiziološkog stresa i prekomernog rastezanja alve-

ola, koja dovodi do multiorganske disfunkcije.<sup>18, 19</sup>

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.<sup>17</sup>

### **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.<sup>20</sup> 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 H<sub>2</sub>O 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 ( $12 \pm 11$  prema  $10 \pm 11$  dana;  $p < 0.007$  i  $15 \pm 11$  prema  $12 \pm 11$  days;  $p < 0.006$ ). Apsolutni rizik od smrti je snižen za 9%.<sup>20</sup>

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 H<sub>2</sub>O,

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 FiO<sub>2</sub> i PEEP-a treba da obezbedi adekvatnu oksigenaciju, odnosno PaO<sub>2</sub> arterijske krvi od 55-80 mmHg ili saturaciju na pulznoj oksimetriji od 88-90%.<sup>21</sup>

### **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 H<sub>2</sub>O.<sup>21, 22</sup> 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.<sup>21</sup>

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)<sup>23</sup>, 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 H<sub>2</sub>O) i grupa sa nižim PEEP-

om ( $5$  to  $24$  cm H<sub>2</sub>O), 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.<sup>23</sup>

Objavljene su još dve velike studije koje analiziraju efekte viokog PEEP-a na mortalitet: LOV (Lung Open Ventilation trial)<sup>24</sup> i Express (Expiratory Pressure trial).<sup>25</sup> 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 višim prema 40.4% sa nižim PEEP-om u LOV, i 35.4% prema 39.0% u Express studiji).<sup>24, 25</sup> 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).<sup>24, 25</sup>

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.<sup>17</sup> Post hoc analiza u Ekspress studiji pokazala je nešto veće preživljavanje u podgrupi bolesnika sa težim ARDS-om, što bi odgovaralo navedenim pretpostavkama.<sup>25</sup>

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 H<sub>2</sub>O.<sup>17</sup> 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.<sup>17</sup>

### **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.<sup>26</sup> 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.<sup>26</sup>

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.<sup>26</sup>

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 H<sub>2</sub>O.<sup>26</sup>

U literaturi su opisani različiti postupci kojim se izvodi rekrutment alveola:<sup>27</sup>

1) Visoke vrednosti CPAP – kontinuiranog pozitivnog pritiska (40 cm H<sub>2</sub>O) u trajanju od 40 sekundi.

2) Primena intermitentnih uzdaha (sighs) u ra-

zličitim intervalima i sa različitom frekvencom

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

4) Intermitentno progresivno povećavanje PEEP-a sa pritiskom of 15 cm H<sub>2</sub>O (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 PaO<sub>2</sub> 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.<sup>27</sup> Dodatno, efekat na oksigenaciju zavisi od redosleda postupaka: oksigenacija se poboljšava samo ukoliko je prvo izveden rekrutment, a zatim primenjen prethodno određeni optimalni PEEP<sup>28</sup> (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).

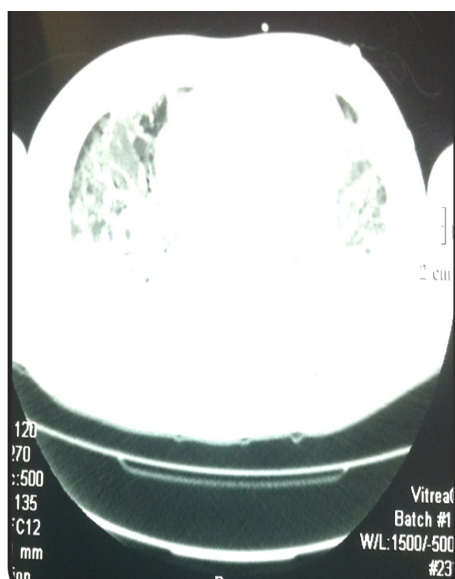
Podaci iz literature ukazuju da izvođenje rekrutmenta može da dovede do hipoksije i hemodinamske nestabilnosti (hipotenzije).<sup>29</sup> Kako nije pokazano da ovaj manevar utiče pozitivno na ishod lečenja, iako može da se primenjuje sa ciljem da se poboljša oksigenacija kod bolesnika sa ARDS-om, njegova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

### **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.<sup>30</sup> 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.<sup>21</sup> (Slika 1, Slika 2)

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



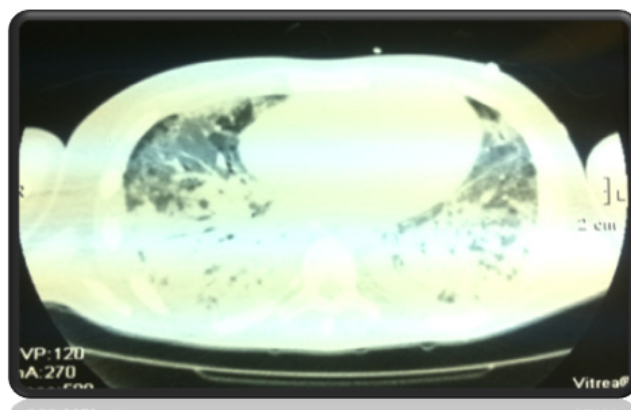
Dakle, bez obzira na kratkoročne pozitivne efekte koje ima na oksigenaciju, ventilacija bolesnika koji su pozicionirani na trbuh ne preporučuje se kao standardni postupak.<sup>21</sup> Međutim, kod bolesnika kod kojih se održava teška hipoksija, uprkos primenjenim visokim vrednostima  $FiO_2$  (iznad 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.<sup>21</sup>

### **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.<sup>31, 32, 33</sup> 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.<sup>20, 21, 23</sup> 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).<sup>21</sup> 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.<sup>21</sup> Međutim, dve velike objavljene randomizovane kontrolisane studije nisu pokazale smanjenje mortaliteta sa primenom HFOV-e.<sup>34, 35</sup> 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).<sup>21</sup> 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.<sup>21</sup>

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.<sup>37</sup> U dobro odabranim pojedinačnim slučajevima, NIV može imati efekta, ali se njena rutinska primena kod ovih bolesnika ne preporučuje.<sup>37</sup>

### **Sumiranje rezultata iz literature**

U poslednjem sistematskom pregledu literature objavljenom u Kohranovoj bazi podataka (Cochrane)<sup>38</sup>, 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. Jedinu protokolu 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.

## Revijalni članak

KLINIČKE MANIFESTACIJE INFEKCIJE  
VIRUSOM ZAPADNOG NILACLINICAL MANIFESTATIONS OF THE  
WEST NILE VIRUS INFECTION

Nada Popović<sup>1,2</sup>, Nataša Nikolić<sup>3</sup>,  
Branko Milošević<sup>1,3</sup>, Olga Dulović<sup>1,3</sup>,  
Aleksandar Urošević<sup>3</sup>, Nikola Mitrović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>2</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

<sup>3</sup> Klinika za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd

Nada Popović<sup>1,2</sup>, Nataša Nikolić<sup>3</sup>,  
Branko Milošević<sup>1,3</sup>, Olga Dulović<sup>1,3</sup>,  
Aleksandar Urošević<sup>3</sup>, Nikola Mitrović<sup>3</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine University of Belgrade

<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup> Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade

**Sažetak.** Virus zapadnog Nila (West Nile virus-WNV) je arbovirus iz familije Flaviviridae. Prenosi se ujedom zaraženog komarca u čijim se pljuvačnim žlezdama nalazi virus. Interhumani prenos sa čoveka na čoveka nije moguć, osim putem transfuzije krvi, transplantacije organa, dojenjem i intrauterino. Kod 80% osoba zaraženih virusom zapadnog Nila bolest prolazi asimptomatski, a kod 20% javlja se tzv.groznica zapadnog Nila, dok se kod manje od 1% zaraženih osoba razvija teška forma bolesti tzv.neuroinvazivna bolest koja se može ispoljiti kao meningitis, encefalitis i/ili akutna flakcidna slabost. Stariji od 65 godina, oboleli od dijabetes melitusa, hipertenzije i imunosuprimirani su u većem riziku od nastanka neuroinvazivne bolesti. Česte neurološke manifestacije kod tih bolesnika su ataksija, nestabilnost pri hodu, tremor. Akutne flakcidne slabosti jednog ili više ekstremiteta mogu se javiti kao izolovan entitet ili u sklopu encefalitisa i po svojim karakteristikama nalik su sindromu poliomijelitisa. U okviru encefalitisa i akutnih flakcidnih slabosti može doći do pojave respiratorne slabosti sa potrebom za ventilatornom potporom. Respiratorna slabost kod bolesnika sa kvadriplegijom/kvadriparezom je neuro-mišićnog porekla, tj.posledica je slabosti respiratorne muskulature usled lezije odgovarajućih segmenata prednjih rogova kičmene moždine. Respiratorna slabost kod tih bolesnika zahteva dugotrajnu ventilatornu potporu sa prolongiranim odvikavanjem od respiratora. Smrtnost od WNVinfekcije, prema podacima iz literature od 4-14%, a svi smrtni ishodi su kod bolesnika sa

**Summary.** West Nile virus is an arbovirus which belongs to the Flaviviridae family. The virus is spread by mosquitoes that get infected by biting infected birds. The virus is stored in the mosquito's salivary glands. Direct transmission among humans is not possible, except by blood transfusion, organ transplantation, breastfeeding and by vertical transmission. In 80% of infected people the disease is asymptomatic, 20% develop West Nile fever, and less than one percent develops neuroinvasive disease which can present as meningitis, encephalitis and/or acute flaccid paralysis. People over 65 years old, those with diabetes, hypertension and immunosuppression are in higher risk of neuroinvasive disease. Frequent neurologic manifestations in these patients are ataxia, gait instability, tremor. Acute flaccid paralysis of one more limbs can occur in patients with encephalitis, but also as a separate entity. Acute flaccid paralysis in West Nile neuroinvasive disease resembles poliomyelitis. Patients with encephalitis and/or acute flaccid paralysis can develop respiratory insufficiency with the necessity for ventilator support. Respiratory failure in patients with quadriplegia/quadruplegia develops due to respiratory muscles weakness –diaphragm and intercostal muscles. This weakness is the consequence of anterior horn cell lesion. Respiratory failure in these patients often requires prolonged mechanical ventilation with prolonged weaning periods. The mortality in WNV infection is from 4-14%, and all deaths occur in patients with encephalitis. The highest case fatality ratio is among older patients, and in patients over 70 years

encefalitisom. Smrtnost je najveća kod starijih osoba, a kod osoba starijih od 70 godina može biti 29%. Oporavak od akutnih flacidnih slabosti je dugotrajan i često nepotpun.

**Ključne reči:** virus Zapadnog Nila, neuroinvasivna bolest, respiratorna insuficijencija

old it can reach 29%. The recovery of muscle strength in patients with acute flaccid paralysis is prolonged and often incomplete.

**Key words:** West Nile virus, neuroinvasive disease, respiratory insufficiency

## Uvod

Virus koji je otkriven 1937. godine dobio je ime virus zapadnog Nila (West Nile virus-WNV), jer je izolovan u krvi osobe sa blagim febrilnim stanjem u dolini zapadnog Nila u Ugandi<sup>1</sup>. Iz Ugande virus se širio po Africi, zapadnoj Aziji, Australiji, da bi sredinom dvadesetog veka bio prenešen i u Evropu, najpre u Francusku i Izrael<sup>2</sup>. Jedna od najvećih epidemija West Nile virusne infekcije u Evropi bila je 1996. godine u Rumuniji (Bukurešt)<sup>3</sup>. Ta epidemija predstavlja prvu veliku epidemiju u urbanoj sredini, a nekoliko godina kasnije 1999. godine bila je velika epidemija u Americi (Njujork)<sup>4</sup>.

Poslednjih godina, klimatski faktori imaju značajnu ulogu za pojavu WN virusa u zemljama u okruženju Srbije, tako da su obolele osobe registrovane u Italiji, Mađarskoj i Albaniji, a najveće epidemije zabeležene su u Grčkoj 2010. godine i 2011. godine<sup>5-10</sup>. Epidemije u okolnim zemljama ukazivale su na to da bi se virus zapadnog Nila mogao uskoro pojaviti i u Srbiji. Prisustvo specifičnih anti West Nile virusnih IgG antitela koja su dokazana u serumu konja u Srbiji 2011. godine potvrdila su prisustvo virusa zapadnog Nila u Srbiju i bilo je pitanje trenutka kada će doći do pojave oboljenja u humanoj populaciji<sup>11</sup>. U Srbiji tokom leta 2012. godine registrovani su prvi bolesnici sa tom virusnom infekcijom<sup>12</sup>. Tokom leta i rane jeseni 2013. godine u Srbiji je zabeležena nova epidemija te bolesti, kada je registrovan značajno veći broj obolelih u odnosu na prethodnu godinu<sup>8</sup>. Prema podacima Evropskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti tokom 2013. godine u Srbiji su prijavljene 302 osobe obolele od WN virusne infekcije, dok je u Evropskoj uniji zabeleženo 226 obolelih osoba<sup>8</sup>.

West Nile virus je jednolančani RNK virus koji pripada rodu Flavivirus, familije Flaviviridae. Virus se javlja u dva genetička roda. Genetički rod 1 koji je najrasprostranjeniji u Africi, Srednjem istoku, Evropi i Severnoj Americi. Za genetički rod 2 mislilo se da retko izaziva epidemije kod ljudi i to uglavnom u Africi, međutim, poslednjih godina taj rod virusa je izolovan u Evropi i to u Mađarskoj, Rumuniji i Grčkoj<sup>13</sup>. To-

kom 2012. godine i u Srbiji je kod ptica izolovan virus zapadnog Nila koji pripada genetičkom rodu 2 i koji je po svojim karakteristikama sličan virusu izolovanom u Mađarskoj<sup>14</sup>.

## Transmisija virusa

Virus zapadnog Nila je arbovirus koji prenosi ženka komaraca iz roda Culex<sup>15</sup>. U sezoni najveće aktivnosti komaraca tj. periodu kasnog leta i rane jeseni, najviše osoba bude inficirano i oboli. Prirodni rezervoar virusa su ptice koje retko obolevaju. Kod inficirane ptice postiže se visoka viremija što omogućava da se komarac ubodom zarazi<sup>15,16</sup>. Ptice selice se smatraju i odgovornim za širenje virusa među različitim zemljama<sup>16</sup>. Ljudi i konji su najčešći sisari koji predstavljaju slučajne, terminalne domaćine. Međutim, kod čoveka viremija koja nastaje posle uboda zaraženog komarca je kratkotrajna i niska, pa nije moguć dalji prenos virusa sa zaraženog čoveka ubodom komarca<sup>17</sup>.

Interhumani prenos moguć je putem transplantacije organa, transfuzije krvi, a opisana je i vertikalna transmisija sa majke na plod kao i transmisija putem dojenja<sup>17</sup>. U Sjedinjenim američkim državama 2002. godine registrovane su 23 osobe sa WN virusnom infekcijom koja je nastala posle primene transfuzione terapije od asimptomatskih davalaca<sup>18</sup>. Takođe, objavljen je podatak da je od jednog donora organa došlo do prenosa WNV na četiri primaoca koji su razvili tešku neuroinvasivnu formu bolesti<sup>19</sup>. Kada je reč o intrauterinoj transmisiji, u toku je istraživanje Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (Centers for Disease Control-CDC) na oko 70 trudnica sa WN virusnom infekcijom, a podaci pokazuju da je najveći broj žena rodilo zdravu novorođenčad<sup>15</sup>. Opisan je jedan slučaj dokazane intrauterine transmisije WNV infekcije gde je dete rođeno sa horioretinitisom i mikrocefalijom<sup>20</sup>.

## Kliničke manifestacije

Vreme inkubacije je kratko i iznosi od dva do četrnaest dana, najčešće 2-6 dana<sup>21</sup>. Kod najvećeg broja osoba koje se zaraze virusom zapadnog Nila in-



fekcija protiče asimptomatski, dok se kod 20 % razvija blaga klinička slika tj. forma bolesti koja je označena kao groznica zapadnog Nila<sup>22,23</sup> koju karakteriše pojava povišene telesne temperature, malaksalosti, bolova u mišićima i zglobovima, glavobolja, a često i pojava ospe i proliva<sup>21</sup>. Ospa koja se javlja tokom infekcije je makulozna ili makulopapulozna, bleđa i difuzna. Može se javiti kod 22% obolelih osoba, dok je u ranijim epidemijama pojava ospe bila prisutna kod 50% osoba koje su imale groznicu zapadnog Nila<sup>4,24-28</sup>. Bolest traje oko 7 dana, samoograničavajuća je i prolazi bez posledica, osim što bolesnici mogu imati osećaj umora u dužem vremenskom periodu.

Samo jedna od 150 osoba zaraženih WNV dobija tešku formu bolesti tzv. neuroinvazivnu bolest koja se može ispoljiti kao meningitis, encefalitis i/ili akutna flakcidna slabost<sup>22,23</sup>. Neuroinvazivna forma bolesti češće se javlja kod starijih osoba, naročito iznad 65 godina, imunosuprimiranih, obolelih od dijabetes melitusa, hipertenzije, kao i u populacijama gde se virus prvi put javlja<sup>15,16,29-31</sup>. Osim groznice zapadnog Nila i WNV neuroinvazivne bolesti opisane su i retke prezentacije WN virusne infekcije u vidu miokarditisa, pankreatitisa i fulminantnog hepatitisa<sup>32-34</sup>.

Meningitis izazvan virusom zapadnog Nila karakteriše se uobičajenim simptomima i ne razlikuje se bitnije od drugih virusnih meningitisa, kako po kliničkoj slici tako i po citobiohemijskom nalazu u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF). Karakterističan nalaz CSF kod virusnih meningitisa i encefalitisa podrazumeva postojanje bistrog CSF sa blagom do umerenom pleocitozom ( $>5$  leukocita/mm<sup>3</sup> CSF, najčešće do 500 leukocita/mm<sup>3</sup>), lakom hiperproteinurijom ( $>0,45$ g/l, najčešće do 1g/l) i normalnom glikorahijom.

Encefalitis karakterišu febrilnost, glavobolja, poremećaj svesti i/ili fokalni neurološki deficit. Poremećaj svesti može biti samo kvalitativan (dezorijentisanost, konfuznost, agitiranost) ili i kvantitativan (somnolencija, sopor, koma). Kada je reč o fokalnim neurološkim ispadima, zanimljivo je naglasiti opažanja iz našeg kliničkog iskustva tokom prve epidemije infekcije virusom zapadnog Nila u Srbiji gde dominiraju neurološki ispadi koji su posledica lezije u zadnjoj lobanjskoj jami, pre svega lezije cerebeluma, u vidu nestabilnosti pri hodu, ataksije, dizartrije, dizimetrije<sup>12</sup>. Ataksija često perzistira i po prestanku akutne faze bolesti. U literaturi rombencefalitis i cerebelitis se spominju kao moguće, ali ne i česte manifestacije WNV neuroinvazivne bolesti<sup>35,36</sup>. Neurološki

ispadi usled oštećenja na kranijalnim nervima javljaju se kod 20% bolesnika, pri čemu dominira unilateralna ili bilateralna periferna pareza n.facialis-a, koja se može javiti i kasnije u drugoj ili trećoj nedelji od pojave prvih simptoma bolesti<sup>29,37-40</sup>. Druge česte neurološke manifestacije kod WN virusne infekcije su diskinezije, posturalni ili kinetički tremor, parkinsonizam i mioklonizmi<sup>36</sup>.

Posebno karakteristična za WNV neuroinvazivnu bolest je pojava akutnih flakcidnih slabosti<sup>17</sup>. U epidemijama u Rumuniji i Rusiji pareze/paralize javljale su se kod 15-20% bolesnika, dok je u epidemiji u Njujorku pareza bila prisutna kod 50% bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću, a paralize su zabeležene kod 10% bolesnika<sup>4,26,28</sup>. Akutne flakcidne slabosti su prema definiciji Centra za kontrolu i prevenciju bolesti izdvojene kao poseban oblik WNV neuroinvazivne forme bolesti<sup>41</sup>. Mogu se javiti u sklopu encefalitisa, ali i kao izdvojen entitet<sup>39</sup>. Karakteriše ih naglo nastala mlitava slabost koja se razvija tokom 48h, sa ugašenim ili sniženim mišićnim tetivnim refleksima, najčešće je asimetrična i nije praćena ispadom senzibiliteta<sup>17</sup>. Prema svojim karakteristikama ta slabost odgovara kliničkoj slici poliomijelitisa, pa se često u literaturi označava kao sindrom sličan poliomijelitisu (poliomyelitis-like syndrom). Može se javiti u različitim oblicima, od monopareze do kvadripareze/kvadriplegije koja je i najčešća<sup>39</sup>. Oporavak flakcidnih slabosti je spor, postepen i često nepotpun<sup>39,42</sup>. Akutne flakcidne slabosti ređe su simetrične, praćene senzitivnim ispadima i tada klinički odgovaraju poliradikuloneuritisu tj. to je sindrom sličan Guillain-Barré sindromu (GBS). Sejvar i saradnici su pokazali da je taj oblik bolesti bio prisutan kod 13% od 32 bolesnika sa akutnim flakcidnim slabostima<sup>39</sup>. Ta dva oblika bolesti razlikuju se kako klinički, tako i elektrofiziološki. Naime, kod poliomijelitis-like sindroma elektromiografski (EMNG) nalaz ukazuje na aksonalno oštećenje i čist motorni deficit koji je posledica lezije u prednjim rogovima kičmene moždine, što je karakteristično za poliomijelitis. S druge strane, kod bolesnika sa Guillain-Barré-like sindromom EMNG nalaz ukazuje na postojanje demijelinizirajuće senzomotorne polineuropatije karakteristične za GBS.

Veoma česta pojava kod bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću je respiratorna insuficijencija koja se razvija, prema podacima iz literature, kod 38% bolesnika sa WNV neuroinvazivnom bolešću<sup>39</sup>. Stanje svesti kod tih bolesnika je često očuvano ili postoji poremećaj svesti nedovoljnog stepena da ob-

jasni respiratornu ugroženost. Uzrok respiratorne insuficijencije kod tih bolesnika je neuromišićna slabost respiratorne muskulature-dijafragme i međurebarnih mišića, koja nastaje kao posledica lezije u prednjim rogovima odgovarajućih segmenata kičmene moždine. Kod bolesnika sa akutnom flakcidnom kvadriplegijom/kvadriparezom zbog respiratorne ugroženosti neophodna je primena ventilatorne potpore. Razvoj respiratorne slabosti povezan je sa značajnom smrtnošću, koja dostiže i do 50% prema podacima iz literature<sup>42</sup>. Kod bolesnika koji prežive, upadljiva je prolongirana potreba za mehaničkom ventilatornom potporom i produženo odvikavanje od respiratora, često sa višestrukim epizodama ekstubacije i reintubacije, sa prosečnom dužinom trajanja mehaničke ventilacije i do 66 dana prema iskustvima Sejvar-a i saradnika<sup>42</sup>. Iako je pojava respiratorne insuficijencije i kvadriplegije često povezana sa nepovoljnim ishodom, moguć je i kvalitetan oporavak tih bolesnika do nivoa funkcionalne nezavisnosti, pa čak i potpunog oporavka mišićne snage<sup>42</sup>.

### **West Nile virusna infekcija u Srbiji**

U Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije 2012. godine lečeno je 58 bolesnika sa WN virusnom infekcijom. Neuroinvazivnu formu bolesti imala su 52 bolesnika, od kojih su 44 (84.6%) bolesnika imala encefalitis, a 8 (15.4%) meningitis. Od 44 bolesnika sa encefalitisom 10 su imali ataksiju i dizimetriju, dok je 14 (26.9%) imalo akutnu flakcidnu paralizu jednog ili više ekstremiteta u sklopu sindroma nalik poliomijelitisu. Kod 13 (29.5%) bolesnika sa WNV encefalitisom razvila se respiratorna slabost. Tim bolesnicima je bila neophodna ventilatorna potpora, a prosečna dužina trajanja mehaničke ventilacije bila je 11.08 +/-16.98 dana. Maksimalna dužina trajanja ventilatorne potpore bila je 50 dana. Od 58 obolelih, 35 bolesnika (60.3%) se u potpunosti oporavilo do otpusta, a devet bolesnika (15.5%) je umrlo.

U periodu od jula do kraja septembra 2013. godine lečeno je 180 osoba sa WN virusnom infekcijom, a njih 159 imalo je neuroinvazivni oblik bolesti. Encefalitis su imala 128 bolesnika (80.5%), dok su 38 (18%) imali meningitis. Akutne flakcidne slabosti bile su prisutne kod 11 (6.9%) bolesnika. Svi bolesnici sa akutnim flakcidnim slabostima imali su i encefalitis. Kod 15 bolesnika (9.4%) razvila se respiratorna slabost sa potrebom za ventilatornom potporom. Umrle su 23 (14.5%) bolesnika, 106 (66.7%) je bilo funkcio-

nalno nezavisno, a 30 (18.8%) funkcionalno zavisno pri otpustu.

### **Prognoza i lečenje WNV infekcije**

Prognoza WN virusne infekcije zavisi od oblika bolesti, kao i od karakteristika obole osobe. Kod groznice zapadnog Nila prognoza je dobra i dolazi do potpunog ozdravljenja za 7-10 dana, a takođe povoljnu prognozu imaju i bolesnici sa meningitisom. U skorijim epidemijama u Njujorku, Rumuniji i Rusiji smrtnost kod WNV neuroinvazivne bolesti iznosila je 4%-14%, a svi smrtni ishodi bili su registrovani kod bolesnika sa encefalitisom<sup>3,4,26-28</sup>. Tokom epidemije u Izraelu 2000. godine umrlo je 24% bolesnika sa encefalitisom<sup>27</sup>. Smrtnost je značajno veća kod bolesnika starije životne dobi i prema podacima iz Izraela ona je bila 29% kod bolesnika starijih od 70 godina<sup>27</sup>.

Lečenje bolesnika sa neuroinvazivnim oblikom WN virusne infekcije podrazumeva suportivnu i simptomatsku terapiju i kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom primena ventilatorne potpore. Takođe, važna je i prevencija intrahospitalnih infekcija. Kauzalna terapija ne postoji. Postojali su pokušaji sa primenom ribavirina, interferona alfa i humanih imunoglobulina, ali bez značajnih rezultata<sup>43-45</sup>.

### **Zaključak**

Obzirom da specifična terapija WNV infekcije još uvek ne postoji, a bolest može imati tešku formu sa značajnom stopom smrtnog ishoda, potrebno je sprovesti mere prevencije WNV infekcije. U našoj zemlji je posebno neophodno naglasiti potrebu za poboljšanjem i adekvatnijim načinom sprovođenja prevencije infekcije, obzirom na značajno veći broj obolelih u 2013. u odnosu na prethodnu godinu. Mere prevencije podrazumevaju pojačan nadzor nad komarcima, uništavanje larvi i odraslih formi komaraca, isušivanje močvarnih predela, kao i edukaciju populacije o načinu zaštite od ujeda potencijalno zaraženih komaraca. Adekvatne mere prevencije potrebno je primenjivati sa ciljem da se izbegnu buduće epidemije. Takođe, važno je podići svest lekara o pojavi WN virusne infekcije u Srbiji. Nove epidemije se mogu očekivati u narednim godinama, pa je neophodno misliti o WNV kao o mogućem uzročniku različitih neuroloških manifestacija u sezoni aktivnosti komaraca i primenjivati dijagnostičke testove za WNV uvek kada postoji sumnja na tu infekciju.

## Literatura

1. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med.* 1940; 20:471-492.
2. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller H. West Nile in Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 951:117-126.
3. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998; 352(9130):767-771.
4. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in New York City area in 1999. *N Engl J Med.* 2001; 344:1807-1814.
5. Barzon L, Squarzon L, Cattai M, Franchin E, Pagni S, Cusinato R, et al. West Nile virus infection in Veneto region, Italy, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(31):pii=19289. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19289>.
6. Barzon L, Pacenti M, Cusinato R, Cattai M, Franchin E, Pagni S, et al. Human cases of west Nile Virus infection in north-eastern Italy, 15 June to 15 November 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(33):pii=19949. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19949>.
7. Krisztalovics K, Ferenczi E, Molnar Z, Csohan A, Ban E, Zoldi V, et al. West Nile virus infections in Hungary, August-September 2008. *Euro Surveill.* 2008;13(45):pii=19030. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19030>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile fever maps. Reported cases of West Nile fever for the EU and neighbouring countries. Stockholm: ECDC. [Accessed 15 Dec 2013]. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/west-nile-fever-maps/pages/index.aspx).
9. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Douglas G, Athanasiou M, Detsis M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10):1868-1872.
10. Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Dougas G, Terzaki I, Baka A, et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro Surveill.* 2011;6(34):pii=19951. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19951>.
11. Lupulovic D, Martín-Acebes MA, Lazic S, Alonso-Padilla J, Blázquez AB, Escribano-Romero E, et al. First serological evidence of West Nile virus activity in horses in Serbia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11(9):1303-1305.
12. Popović N, Milosević B, Urosević A, Poluga J, Lavadinović L, Nedeljković J, Jevtović D, Dulović O. Outbreak of West Nile virus infection among humans in Serbia, August to October 2012. *Euro Surveill.* 2013;24:18(43):pii=20613. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20613>.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile fever. Factsheet for health professionals. Stockholm: ECDC. [Accessed 15 Dec 2013]. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx).
14. Petrovic T, Blázquez A.B, Lupulovic D, Lazic G, Escribano-Romero E, Fabijan D, et al. Monitoring West Nile virus (WNV) infection in wild birds in Serbia during 2012: first isolation and characterization of WNV strains from Serbia. *Euro Surveill.* 2013;31:18(44):pii=20622. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20622>.
15. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1167-1173.
16. Granwehr BP, Lillibridge KM, Higgs S, Mason PW, Aronson JF, Campbell GA, Barrett AD. West Nile virus: where are we now? *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(9):547-556.
17. De Biasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2006; 2:264-275.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Detection of West Nile virus in blood donations-United States 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52:916-919.
19. Inwamoto M, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2003; 348:2196-2203.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Intrauterine West Nile virus infection-New York, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002; 51:1135-1136.
21. Campbell GL, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2:519-529.
22. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Stockholm: ECDC. [Accessed 10 Oct 2013]. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/factsheet-for-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx).
23. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet.* 2001; 358:261-264.
24. Marberg K, Goldblum N, Sterk VV, Jasinska-Klingberg V, Klingberg MA. The natural history of West Nile fever. Clinical observations during an epidemic in Israel. *Am J Hygiene.* 1956; 64:259-269.
25. Goldblum N, Sterk VM, Paderski B. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases. *Am J Hygiene.* 1954; 59:89-103.
26. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, Lanciotti RS, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1):128-132.
27. Chowdhury MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, et al. Clinical characteristics of the West

- Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(4):675-678.
30. Ceașu E, Erșcoiu S, Calistru P, Ispas D, Dorobât O, Homos M, et al. Clinical manifestations of the West Nile virus outbreak. *Rom J Virol* 1997; 48(1-4):3-11.
31. Petersen LR. West Nile virus encephalitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1225-1226.
32. O'Leary DR, et al. The epidemic of West Nile virus in the United States, 2002. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004; 4:61-70.
33. De Salvo D, et al. West Nile virus encephalitis in organ transplant recipients: another high risk group for meningoencephalitis and death. *Transplantation* 2004; 77:466-469.
34. McIntosh BM, Jupp PG, Dos Santos J, Meenehan GM. Epidemics of West Nile and Sindbis viruses in South Africa with *Culex (Culex) univittatus* Theobald as vector. *S Afr J Sci* 1976; 72:295-300.
35. Perelman A, Stern J. Acute pancreatitis in West Nile fever. *Am J Trop Med Hyg* 1974; 23:1150-1152.
36. Southam CM, Moore AE. Clinical studies of viruses as antineoplastic agents, with particular reference to Egypt 101 virus. *Cancer* 1952; 5:1025-1234.
37. Nichter CA, Pavlakis SG, Shaikh U, et al. Rhombencephalitis caused by West Nile fever virus. *Neurology* 2000; 55:153.
38. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290:511-515.
39. Tyler KL. West Nile virus infection in the United States. *Arch Neurol* 2004; 61:1190-1195.
40. Brilla R et al. Clinical and neuroradiologic features of 39 consecutive cases of West Nile Virus meningoencephalitis. *J Neurol Sci* 2004; 220:37-40.
41. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1021-1027.
42. Hayes EB. Virology, pathology and clinical manifestations of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1174-1179.
43. Centre for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus. Clinical evaluation & disease. Atlanta, GA: CDC. [Accessed 5 Nov 2012]. Available from: [http://www.cdc.gov/westnile/health\\_CareProviders/health\\_CareProviders-ClinLabEval.html](http://www.cdc.gov/westnile/health_CareProviders/health_CareProviders-ClinLabEval.html)
44. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Pape J, Biggerstaff BJ, Petersen LR. West Nile Virus associated flaccid paralysis outcome. *Emerg Infect Dis* 2006; 13:514-516.
45. Jordan J, Briese T, Fischer N, Lau JY, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000; 182:1214-1217.
46. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:107-108.
47. Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, et al. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:759.

## Revijalni članak

## H1N1 PNEUMONIJA

Ana Mandraš<sup>1</sup>, Branislav Mojsić<sup>1</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Dejan Marković<sup>2,3</sup>, Saša Ignjatijević<sup>4</sup>,  
Nevena Kalezić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institut za majku i dete “Dr Vukan Čupić”, Beograd

<sup>2</sup> Centar za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>4</sup> Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš

## H1N1 PNEUMONIA

Ana Mandraš<sup>1</sup>, Branislav Mojsić<sup>1</sup>, Vera Sabljak<sup>2</sup>,  
Dejan Marković<sup>2,3</sup>, Saša Ignjatijević<sup>4</sup>,  
Nevena Kalezić<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute for mother and child health care “dr Vukan Čupić”

<sup>2</sup> Center for Anesthesiology and reanimatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup> School of Medicine University of Belgrade

<sup>4</sup> Department of Emergency Medical Treatment Niš

**Sažetak.** Prvi slučaj infekcije novim influenza A virusom svinjskog porekla zabeležen je u martu 2009. godine u Meksiku, i u roku od 3 meseca infekcija se proširila na ostatak sveta te je Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Do avgusta 2010. godine je obolelo oko 19 000 bolesnika širom sveta. Pneumonija je jedna od najčešćih i najvažnijih komplikacija influenza infekcije i javlja se kao primarno virusna pneumonija, može se komplikovati bakterijskom superinfekcijom a nekada se može javiti simultano sa bakterijskom infekcijom pluća. Većina obolelih ima blagu do umereno teško kliničku sliku, međutim, influenza A H1N1 pneumonija može biti fatalna kod veoma mladih (ispod 5 godina) i starijih bolesnika sa postojećim kardiopulmonalnim komorbiditetom.

**Cljučne reči:** influenza A H1N1, epidemija, pneumonija

**Summary.** First case of novel H1N1 influenza A virus infection was documented on March 2009. in Mexico and spread around the world in three months obligating WHO to declare global pandemic. By August 2010 19 000 people around the world was infected. Pneumonia is the commonest complication of influenza A H1N1 infection and can present itself as viral pneumonia, influenza pneumonia simultaneous with bacterial infection and can be complicated with subsequent bacterial infection. Majority of patients have mild to moderate illness, but, H1N1 pneumonia can be fatal in young patients (under 5 years) and in elderly with cardiopulmonary comorbidity.

**Key words:** influenza A H1N1, epidemic, pneumonia

## Uvod

U 20. veku, svetska populacija bila je 3 puta izložena pandemiji influence: H1N1 1918. godine, H2N2 1957. godine i H3N2 1968. godine. H1N1 influenza A se ponovo pojavila 1977. godine da bi zajedno sa H3N2 kružila kao „sezonski grip“. Novi influenza A H1N1 koji se pojavio 2009. godine je nastao kombinovanjem jednog ptičijeg, jednog humanog i dva svinjska virusna soja.<sup>1</sup>

Prvi slučaj infekcije novim influenza A virusom svinjskog porekla zabeležen je u martu 2009. godine

u Meksiku, i u roku od 3 meseca infekcija se proširila na ostatak sveta te je Svetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Do avgusta 2010. godine je obolelo oko 19 000 bolesnika širom sveta.<sup>2</sup> Većina zabeleženih slučajeva influence je odlikovala blaga do umerena klinička slika, dok je manji broj obolelih imao težu kliničku sliku praćenu komplikacijama.<sup>3,4,5</sup> Pneumonija je jedna od najčešćih i najvažnijih komplikacija influenza infekcije i javlja se kao primarno virusna pneumonija, može se komplikovati bakterijskom superinfekcijom a nekada se može javiti simultano sa bakterijskom infekcijom

pluća.

### **Mikrobiologija virusa influence**

Inflenca virus pripada porodici Orthomyxoviridae, sferičnog je oblika i prekriven lipidnom opnom ćelijske membrane domaćina. Ortomiksoviride su RNA virusi čiji RNA virioni nemaju aktivnost mRNA, te zavise od nuklearne funkcije domaćinske ćelije, uključujući i aktivnost RNA polimeraze II za transkripciju gena. U zavisnosti od nukleokapsidnog antigena razlikujemo influenza A, B i C virus. Subtipizacija influenza A virusa izvršena je na osnovu površinskih glikoproteina, hemaglutinina (HA) i neuroaminidaze (NA). Hemaglutinin je glikoprotein omotača koji sadrži virusni receptor odgovoran za vezivanje za ćeliju domaćina. Hemaglutinini podležu manjim i većim antigenim mutacijama dovodeći do rearanžmana između hemaglutini-kodirajućih RNA segmenata životinjskih ili humanih virusa („antigenic drift and shift“) i ova osobina je odgovorna za izazivanje epidemije. Neuraminidaza je uključena u oslobađanje viriona iz inficirane ćelije, i iako je podložna mutacijama, njen antigeni rearanžman nije odgovoran za nastanak epidemije.<sup>6</sup> Do sada je identifikovano 16 različitih HA i 9 NA subtipova. Samo 3 HA – H1,H2,H3 i 2 NA- N1, N2 subtipovi izazivaju epidemiju influence kod ljudi.<sup>7</sup>

Influenca A virus je široko rasprostranjen u prirodi, primarni rezervoar su ptice, dok su ostali domaćini konji, svinje i ljudi. Humani influenza A virus se replikuje u respiratornom epitelu ljudi, dok ptičiji i u respiratornim i u gastrointestinalnim epitelnim ćelijama.<sup>6,7</sup> Svinjski grip, influenza A (H1N1) virus se sastoji od različitih genetskih elemenata svinjske, humane, ptičije i Evroazijske vrste influenza A (H1N1).<sup>6,7</sup>

### **Epidemiologija**

Influenca A (H1N1) virus ulazi u ljudski organizam preko mukoza orofarinksa, nosa i konjunktiva. Prenosi se direktnim ili indirektnim kontaktom – inhalacijom raspršenog aerosola kašljanjem, kihanjem ili tokom govora i dodirivanjem zaraženih površina, dakle preko prljavih ruku. Virus influence ostaje živ i aktivan na niskoj temperaturi u uslovima niske vlažnosti na neporoznim površinama.<sup>6,7,8</sup> Najveća incidenca humane influenza infekcije je u februaru na severnoj hemisferi odnosno junu i

julu na južnoj hemisferi. Epidemija Influence A se karakteriše naglim porastom broja obolelih od akutne respiratorne infekcije. Inkubacioni period je oko 2 dana u proseku, najčešće 1-5 dana. Tokom inicijalne faze bolesti koncentracija virusa u respiratornim ćelijama je velika te je otuda i velika kontagioznost imajući u vidu hipersekreciju mukoze i inhalacioni put širenja infekcije. Usled potentne mogućnosti menjanja antigenih osobina, tj „antigenog šifta“, u populaciji se svakih 6-10 godina javlja epidemija influence. Kontaktom sa novonastalim sojevima, tj. vrstama influence, izložene su sve uzrasne grupe, uključujući i one koje nisu bile izložene virusu nikada (deca). Za razliku od epidemije koja se dešava u zimskim mesecima, pandemija može da nastane bilo kada tokom godine i brzo se širi interkontinentalno.

Influenca A infekcija (i H1N1) se takođe može manifestovati kao nozokomijalna. U tom smislu zdravstveni radnici mogu predstavljati značajan izvor infekcije.

### **Klinička slika**

Klinička slika influenza A (H1N1) infekcije je obično blaga do umerena i kada se tako ispolji klinički ne može da se razlikuje od infekcija izazvanih drugim respiratornim virusima. Karakteriše se visokom temperaturom, kašljem, nazalnom sekrecijom, mijalgijama, glavoboljom, umorom. U manjem broju slučajeva, influenza može imati težak klinički tok, komplikovati osnovnu bolest i izazvati pneumoniju.

U studiji sprovedenoj u Meksiku, mestu pojave prvog slučaja influence A H1N1 2009. godine, koja je sprovedena od marta do aprila 2009. godine zabeleženo je ukupno 2155 slučajeva pneumonije. Incidenca je iznosila 71% u odnosu 32% u periodu bez epidemije kod bolesnika starosti 5-59 godina što predstavlja značajnu promenu morbiditeta.<sup>9</sup> Visoko rizične grupe za komplikovan klinički tok, pa samim tim i za nastanak pneumonije su trudnice, bolesnici stariji od 65 godina, deca mlađa od 5 godina, bolesnici sa hroničnim bolestima kao što su: HOBP, kardiovaskularne bolesti, neurološke, hematološke i hronične bolesti jetre, zatim hronična bubrezna insuficijencija, dijabetes melitus i gojaznost.<sup>10</sup> Influenca A H1N1 je pokazala svoj „pandemijski potpis“ odnosno, najfatalniji slučajevi se dešavaju kod malđih, zdravih adultnih bolesni-

ka.<sup>11,12</sup>

Teška i komplikovana H1N1 pneumonija se karakteriše naglim početkom, i nije uobičajeno da se ova virusna pneumonija lako pomeša sa drugim virusnim pneumonijama. Bolesnici se obično sećaju naglog početka, odnosno tačnog momenta nastajanja bolesti. Pneumonija je praćena porastom telesne temperature preko 39°C, suvim kašljem, mijalgijama, umorom i slabošću, dispnejom, bukalnom cijanozom i cijanozom noktiju. Mogu se javiti konjuktivalne sufuzije i vrlo retko hemoptizije. Kod influenza A (H1N1) pneumonije često je i prisustvo gastrointestinalnih tegoba koje se prezentuju kao mučnina, povraćanje i/ili dijareja. U influenza H1N1 pneumoniji, u akutnoj fazi bolesti dolazi do destrukcije i deskvamacije respiratornog epitela disajnih puteva, edema i kongestije submukoze. Može doći do nekroze zida malih bronhija praćene peribronhijalnim krvarenjem i inflamacijom. Patohistološki supstrat izuzetno teške infekcije je nekroza bronha, tromboza kapilara i malih krvnih sudova, intersticijalni edem, formiranje inflamatornog infiltrata, hijalinih membrana, hemoragija i edem u alvolama kao i difuzno alveolarno oštećenje.<sup>13</sup> Pojava purulentnog sputuma i produktivnog kašlja ukazuje na superponiranu bakterijsku infekciju.

Zbog težine kliničke slike i razvoja komplikacija kao što su sekundarna bakterijska infekcija, respiratorni distres sa refraktornom hipoxemijom, sepsa i septički šok, akutna bubrežna insuficijencija, kardiovaskularna disfunkcija, brzo i tačno postavljanje dijagnoze je od velike važnosti.<sup>1</sup>

## Dijagnoza

Dijagnoza influenza A (H1N1) pneumonije se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih analiza, Rtg pluća i izolacijom virusa iz respiratornog epitela.

Pored pomenute kliničke slike, laboratorijska dijagnostika podrazumeva hematološke i biohemijske pretrage iz uzorka krvi bolesnika. U krvnoj slici obolelih nespecifični nalaz je relativna limfopenija i/ili leukopenija sa trombocitopenijom i javlja se kod najvećeg broja obolelih adultnih bolesnika, kod dece je češći nalaz limfocitoza. Smatra se da je nalaz nespecifične limfopenije koja se ne može drugačije dokazati „pečat“ H1N1 pneumonije. Nalaz atipičnih limfocita nije odlika H1N1 infekcije, mada se atipični limfociti mogu naći kod obolele dece.<sup>14,15</sup>

Relativna limfopenija može prezistirati duže vreme i pojedini autori smatraju da stepen i trajanje limfopenije može imati izvestan prognostički značaj. Trombocitopenija se ne javlja izolovano u H1N1 pneumoniji već udružena sa limfopenijom. Biohemijski pokazatelji H1N1 pneumonije su povišen nivo kreatininfosfo kinaze (CPK), mada neki bolesnici mogu imati rabdomiolizu, laktat dehidrogenaze (LDH) i serumskih transaminaza (AST, ALT).

Pošto virusna pneumonija zahvata plućni intersticijum, kao manifestacija oštećenja pluća javlja se poremećaj difuzije kiseonika i hipoksemija te se alveolo-arterijski gradijent (A-a gradijent) povećava. Što je duži i veći stepen hipoksemije (A-a gradijent > 35) to je pneumonija teža i potencijalno može rezultovati letalnim ishodom.<sup>14</sup>

Virus influence se nalazi u respiratornom epitelu tako da se za virusnu izolaciju koristi nazofaringealni bris ili „washing“. Uopšteno, veća koncentracija virusa se može naći u nazalnom sekretu nego u orofaringealnom sekretu. Influenca A ima citopatogeni efekat u alveolarnim makrofagima i pozitivan je u 50% kultura 3 dana nakon inokulacije a 90% 5 dana nakon inokulacije.<sup>16</sup> Dijagnostički test izbora je RT-PCR na uzorku brisa nazofarinksa, orofarinksa ili uzorka bronhoskopski uzetog iz donjih disajnih puteva.<sup>17</sup>

Radiološka dijagnostika podrazumeva rentgen pluća i kompjuterizovanu tomografiju (CT) pluća. Radiografija pluća je obično prva „imidžing“ dijagnostika koja se sprovodi za postavljanje dijagnoze respiratornih bolesti. Takođe, veliki broj bolesnika se podvrgava i CT – u pluća kada postoji visoka sumnja na pneumoniju u prisustvu normalnog ili nejasno definisanog, tj. „sumnjivog“ rentgenskog snimka pluća.

Najčešći nalaz na rentgenskom snimku pluća su bilateralna mrljasta zasenčenja (opacitet) plućnog intersticijuma sa malim ili bez pleuralnih efuzija, ukoliko je u pitanju samo virusna pneumonija. Ukoliko imamo simultanu bakterijsku infekciju, na radiografiji pluća će biti dominantna fokalna segmentna ili lobarna zasenčenja sa rapidnom kavitacijom. Influenca pneumonija naknadno komplikovana bakterijskom će se pokazati radiografski kao fokalni segmentni ili lobarni infiltrat (senka) bez kavitacije sa/bez konsolidacije parenhima i sa/bez pleuralnih efuzija. Kompjuterizovana tomografija pluća (sa visokom rezolucijom), kao što je već rečeno, služi za postavljanje dijagnoze onda kada ra-

diografijom ne možemo dobiti precizne odgovore kao i u slučaju procene komplikacija ili dokazivanja superinfekcije.<sup>18</sup> Najčešća prezentacija promena na CT - u pluća predstavljena je poljima konsolidacije, opaciteta „peščanog stakla“ i pleuralnim efuzijama.<sup>1,18</sup>

Osim detekcije promena u plućima, radiološka dijagnostika i sledstveni nalazi mogu pomoći u predikciji kliničkog toka, što su pojedini autori i dokazali. U studiji, sprovedenoj na 179 bolesnika koja je imala za cilj da dokaže prediktivnu vrednost inicijalne radiografije pluća na klinički ishod došlo se do zaključka da zahvaćenost 4 ili više zona pluća ima senzitivnost 60% i specifičnost 94% za predikciju potrebe za mehaničkom ventilatornom potporom. Površina ispod krive (AUC) je bila 0,8 (95% CI 0,58 – 1,0, p 0,031).<sup>19</sup> Nicolini i sar.su došli do sličnih rezultata logističkim regresionim modelom. Ovim istraživanjem je pokazano da je multilokalna bilateralna distribucija i visok RTG (Opravil) skor direktno koreliraju sa težinom bolesti. Takođe je pokazano da visokom nivou LDH i nizak kiseonični indeks direktno koreliraju sa težinom promena u plućima.<sup>1</sup>

Na Tabeli 1 je prikazana klinička slika i dijagnostičke karakteristike teške influenza A pneumonije.

Diferencijalno dijagnostički problem za influenza A H1N1 pneumoniju predstavljaju infekcije izazvane citomegalovirusom, adenovirusom, RSV-om, H5N1 infekcijom (ptičiji grip), SARS, HHV 6 i 8, Q groznica, tifusna groznica, hepatitis... Od neinfektivnih bolesti dijagnostički problem može biti sarkoidoza, limfom, kortikosteroidna terapija, citotoksični lekovi, SLE, imunodeficijencije uopšte, bubrežna insuficijencija, mijastenija gravis, konstruktivni perikarditis, trikuspidna regurgitacija, akutne pankreatitis..

U cilju postavljanja precizne dijagnoze influenza A H1N1 pneumonije i brzog započinjanja terapije, Univerzitetska bolnica Vintorp Univerziteta (Winthorp - University Hospital Infectious Disease Division) je konstruisala dijagnostički scoring sistem. Ovaj scoring sistem se primenjuje na odraslim bolesnicima koji imaju influencu sa suvim kašljem, telesnom temperaturom većom od 39°C, radiografijom pluća bez fokalnih segmentnih ili lobarnih infiltrata i negativan dijagnostički test za sve ostale moguće virusne uzročnike CAP a to su: CMV;SARS,HPS,RSV, metapneumovirus, parainfluenca, adenovirusi. Komponente scoring sistema i ključ za tumačenje dati su u Tabeli 2.<sup>20</sup>

Tabela 1. Klinička slika i dijagnoza teške influenza A pneumonije

Patogen	Influenca A	Influenca A <b>PLUS</b> S.aureus (MSSA/CA-MRSA) CAP	Influenca A <b>komplikovana</b> S.pneumonie/H. influenzaeCAP
Klinička slika CAP	Subakutna/akutna	akutna	Influenca koju sledi klinički oporavak (5-7)dana praćen razvojem CAP
Simptomi	Jake mijalgije (vrat, leđa), umor, retroorbitalni bol, suv kašalj (± blage hemoptizije), dispneja ± pleuralni bol	Isto kao influenza <b>PLUS</b> hemoptizije, produktivan kašalj, purulentni sputum ± pleuralni bol	5-7 dana nakon influence, povišena telesna temperatura i produktivan kašalj/purulentan sputum ± pleuralni bol
Znaci	Povišena temperatura, sufuzije konjunktiva, dispneja (± cijanoza), nema pukota	Isto kao influenza <b>PLUS</b> lokalizivani pukoti ± konsolidacija	Lokalizivani pukoti ± konsolidacija
Laboratorija	Hipoxemija (A-a gr > 35) relativna limfopenija, trombocitopenija ± leukopenija, <u>sputum</u> : leukociti sa normalnom florom ili bez flore	Isto kao influenza <b>PLUS</b> leukocitoza, <u>sputum</u> : leukociti sa G+ kokama u klasterima	Minimalna ili odsutna hipoksemija (A-a gr < 35), leukocitoza, <u>sputum</u> : leukociti sa G+ kokama u parovima ili G - bacili
Rtg pluća	Bez infiltrata – početak, Bilateralna mrljasta zasenčenja - kasnije, bez ili sa pl. efuzijom	Fokalni segmentni ili lobarni infiltrati <b>SA</b> rapidnom kavitacijom < 72 sata	Fokalni segmentni/lobarni infiltrati <b>BEZ</b> kavitacije ± konsolidacije ± pleuralne efuzije

Preuzeto iz: Cunha BA. Pneumonia essentials 3<sup>rd</sup> ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett; 2010.



Tabela 2. Dijagnostički scoring sistem za odrasle bolesnike

Odrasle osobe sa influenza-like bolešću i pridruženim suvim kašljem, $t > 39^{\circ}\text{C}$ i Rtg pluća bez fokalnih infiltrata i negativnim testovima na ostale virusne patogene	
<b>KLJUČNI KLINIČKI NALAZ:</b>	
- Teška mijalgija	+5
- Relativna limfopenija	+5
- Povišena CPK ( bez drugog objašnjenja)	+3
- Povišene serumske transaminaze (AST ili ALT)	+2
- Trombocitopenija	+5
<b>NALAZ KOJI NE GOVORI U PRILOG PNEUMONIJE:</b>	
- Relativna bradikardija	-5
- Leukopenija bez relativne limfopenije ili trombocitopenije	-2
- Atipični limfociti	-1
- Povišeno serumsko gvožđe	-5
- Hipofosfatemija	-3
<b>UKUPNO</b>	<b>Max: 20</b>
Verovatno influenza H1N1 pneumonija	>15
Sumnjiva H1N1 influenza pneumonija	10-15
Malo verovatna H1N1 pneumonija	< 10

Preuzeto i adaptirano iz: Cunha BA et al. Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza-like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). Heart Lung 2009;38:534-538.

## Terapija

Terapija influenza A H1N1 pneumonije podrazumeva primenu antivirusnih lekova zanamivira i oseltamivira. Do sada je pokazano da je oseltamivir najefikasniji za većinu sojeva svinjskog H1N1 gripa.<sup>21</sup> Može se primenjivati per os, ili intravenski kod težih bolesnika. Terapija traje 5 dana, u težim slučajevima 10 dana. Ukoliko se H1N1 pneumonija javi simultano ili se komplikuje sa bakterijskom pneumonijom neophodno je započeti anti biotsku terapiju shodno pretpostavljenom uzročniku. Osim osnovne terapije usmerene ka infektivnom izazivaču, bolesnika je neophodno adekvatno hidrirati, sprovesti terapiju pridruženog komorbiditeta, ukoliko postojio, obezbediti dovoljan kalorijski dnevni unos, sprovesti oksigenoterapiju a u težim slučajevima respiratornog pogoršanja obezbediti neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilatornu potporu kao i ekstra korporealnu membransku oksigenaciju.

## Zaključak

Većina obolelih ima blagu do umereno teško kliničku sliku i uglavnom prolazi bez potrebe za specifičnim antivirusnim lekovima. Međutim, influenza A H1N1 pneumonija može biti fatalna kod veoma mladih (ispod 5 godina) i starijih bolesnika sa postojećim kardiopulmonalnim komorbiditetom. Pravovremena dijagnostika, uz pomoć predloženih dijagnostičkih vodiča skraćuje vreme započinjanja lečenja i utiče na smanjenje mortaliteta. Takođe, veoma važnu ulogu u uslovima epidemije ima prevencija diseminacije uzročnika te je neophodno strogo se pridržavati preporuka epidemioloških timova.

## Literatura

1. Nicolini A. et al. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(3):120-127
2. World Health Organisation: Pandemic (H1N1) 2009-update 112 (EB/OL). [http://www.who.int/csr/don/2010\\_08\\_06/en/](http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/). Accessed october 13, 2009
3. Gilsford A. et al., on behalf of the working group pandemic influenza A (H1N1)v. Influenza A (H1N1)v. in Germany : the first 10 000 cases. *Euro Surveill.* 2009;14(34):1-4
4. Dawood FS, et al. Novel swine origin influenza A (H1N1) Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15
5. Miller E, et al. Incidence of 2009 pandemic influenza A infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet* 2010;361:1100-34
6. Arthur G. Johnson et al. Virology. In: Arthur G. Johnson et al. *Microbiology and Immunology*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2002;121-172
7. Debre R et al. Influenza: clinical features. In: Debre R et al. *Clinical virology: the evaluation and management of human viral infections*. Philadelphia: WB Saunders;1970:507-515
8. Atmar RL. Influenza viruses. In: Murray PR et al. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press;2007:1340-1347
9. Chowell G et al. Severe respiratory disease with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;360:2605-2615
10. Marjani M et al. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Tanaffos.* 2010;9:8-14
11. Sym D et al. Seasonal, avian and novel H1N1 influenza: prevention and treatment modalities. *Ann Pharmacother* 2009;43:2001-2011
12. Cunha BA et al. The clinical diagnosis of severe viral influenza A. *Infection* 2008;36:92-93
13. Taubenberger JK. et al. The pathology of influenza virus infection. *Annu Rev Pathol* 2008;3:499-522
14. Mollura DJ et al. Imaging findings in fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OVI) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-1493.
15. Cunha BA. *Pneumonia essentials*. 3rd ed. Sudbury (MA): Jones & Bartlett;2010
16. Kilbourne ED. *The influenza viruses and influenza*. Orlando (FL): Academic press; 1975.
17. Gordon SM. Update on 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cleve Clin J med.* 2009;76:577-582
18. Henzler T et al. Image findings of patients with H1N1 virus pneumonia and acute respiratory failure. *Acad. Radiol.* 2010;17:681-685
19. Aviram G. Et al. H1N1 influenza: Initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010;255:252-259
20. Cunha BA et al. Winthrop-University Hospital Infectious Disease Division's swine influenza (H1N1) pneumonia diagnostic weighted point score system for hospitalized adults with influenza -like illnesses (ILIs) and negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs). *Heart Lung* 2009;38:534-538
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:433-435

**Originalna klinička studija****INFEKCIJA H1N1 VIRUSOM I  
MEHANIČKA VENTILACIJA PLUĆA  
- ISKUSTVO VOJNOMEDICINSKE  
AKADEMIJE**

Milić Veljović,<sup>1</sup> Maja Šurbatović,<sup>1</sup>  
Mihajlo Stojić,<sup>1</sup> Rade Vuković<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vojnomedicinska akademija, Beograd

**H1N1 VIRUS INFECTION AND  
MECHANICAL VENTILATION -  
EXPERIENCE OF THE MILITARY  
MEDICAL ACADEMY**

Milić Veljović,<sup>1</sup> Maja Šurbatović,<sup>1</sup>  
Mihajlo Stojić,<sup>1</sup> Rade Vuković<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy, Belgrade

**Sažetak.** Uvod/Cilj. Infekcija izazvana virusom influenza A H1N1 karakterisana je po naglom širenju i po posledicama kao što je teška akutna respiratorna insuficijencija koja zahteva intenzivno lečenje i mehaničku ventilaciju (MV). Ovaj rad opisuje iskustvo Vojnomedicinske akademije u lečenju kritično obolelih pacijenata od infekcije virusom A H1N1 koji su zahtevali primenu MV.

**Metod.** U studiju bilo je uključeno pet bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom prouzrokovanom influencom A H1N1 koja je zahtevala MV.

**Rezultati.** Pacijenti oboleli od gripa A H1N1 su lečeni u VMA, od 10. novembra 2009. do 12. marta 2010. godine. Tokom pandemije 1.288 pacijenata su lečeni u Klinici za infektivne i tropske bolesti VMA sa simptomima i znacima bolesti nalik gripu. Od tog broja, 98 (7,6 %) je hospitalizovano. Bilo je 68 (69 %) muškaraca i 30 (31 %) žena. Prosečna starost hospitalizovanih pacijenata bio je 32 ± 15 godina (14-88 godina). Primeana MV bila je indikovana kod 5 pacijenata (2%). Od pacijenata koji su bili na MV, dva pacijenta su umrla.

**Zaključak.** Intenzivno lečenje bolesnika sa respiratornom slabošću izazvanom virusom gripa A H1N1 zahteva MV koja se mora izvoditi shodno preporukama svetskih foruma. Intenzivno lečenje ovih bolesnika, posebno MV, zbog toga što može biti dugotrajno, zahteva specijalne anesteziološke timove, posebna, izolovana odeljenja za intenzivno lečenje i visok stepen zaštite da bi se, kao u našoj studiji, potpuno izbeglo prenošenje infekcije na osoblje.

**Ključne reči:** influenza, mehanička ventilacija, respiratorna insuficijencija

**Summary.** Background/Aim. Infections caused by influenza A H1N1 are characterized by rapid expansion, and the consequences such as severe acute respiratory failure requiring intensive care and mechanical ventilation (MV). This article describes the experience of the Military Medical Academy (MMA) in the treatment of critically ill patients, who acquired the A H1N1 virus infection and needed the application of MV.

**Methods.** The study included five patients with acute respiratory failure, caused by influenza A H1N1.

**Results.** Patients who suffered from influenza A H1N1 infection were treated in the MMA, from November 10<sup>th</sup> 2009, up to March 12<sup>th</sup> 2010. During the pandemic, 1288 patients were treated in the Clinic for Infectious and Tropical Diseases MMA with flu-like symptoms. Of those patients, 98 (7.6%) were hospitalized. There were 68 (69 %) men and 30 (31 %) women. The average age of hospitalized patients was 32 ± 15 years (14-88 years). Application of MV was indicated in 5 patients (2 %). Out of those patients who were on MV, two patients died.

**Conclusion.** Intensive care patients with respiratory weakness, caused by influenza A H1N1 MV demands that must be performed in accordance with the recommendations of the international forum. Intensive care, especially those patients on MV, since it can be time-consuming, requires special anesthetic teams, separate, isolated classes for intensive care and a high level of protection, which should completely provide avoidance of transmitting the infection to the staff, as in our study.

**Key words:** influenza, mechanical ventilation, respiratory failure

## Uvod

U aprilu 2009, Ministarstvo zdravlja Meksika izvestilo je o porastu broja bolesnika sa teškom pneumonijom među mladima<sup>1</sup>. Novi oblik gripa identifikovan je i veoma brzo dobio pandemijski karakter<sup>2</sup>. Ova pandemija počela je na severnoj hemisferi tokom ranog proleća i za nekoliko nedelja smanjila intenzitet širenja<sup>3</sup>, da bi se potom proširila na južnu hemisferu (Australija i Novi Zeland) sa skoro osam puta većim brojem bolesnika nego u SAD-u<sup>4</sup>.

Primećeno je da infekcija novim virusom influence (H1N1) ima progresivan tok i brzo zahvata donje respiratorne puteve. Često se razvijaju upale pluća, a kod težih oblika javlja se teška akutna respiratorna infekcija (Severe acute respiratory infection – SARI)<sup>4</sup>, koja obično izaziva akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Ovaj sindrom predstavlja najteži oblik respiratorne slabosti koji se manifestuje brzim nastankom, rendgenološki uočljivim bilateralnim plućnim infiltratima (snežna mećava) i slabom oksigenacijom arterijske krvi (odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi – PaO<sub>2</sub> i inspiratorne frakcije kiseonika – FiO<sub>2</sub>, manji od 200). Tim bolesnicima neophodna je respiratorna podrška, odnosno primena mehaničke ventilacije (MV) u odeljenjima intenzivne terapije.

Ovaj rad opisuje naše isustvo u lečenju kritično obolelih pacijenata od infekcije virusom A H1N1 („svinjski grip”), koja je izazvala četvrtu svetsku pandemiju u 2009. godini.

## Materijal i metod

### Pacijenti

Kriterijumi za intenzivno lečenje bili su: akutno febrilno stanje (> 38 °C), simptomi bolesti koji su vezani za grip (kašalj, mialgija, mučnina i povraćanje); akutna respiratorna slabost (tahipneja sa respiratornom frekvencijom > 30/minuti; dispneja; cijanoza; korišćenje pomoćne disajne muskulature); razvoj ARDS (nagli nastanak, bilateralni plućni infiltrati, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200). Ovim bolesnicima uzimani su uzorci krvi za virusološku analizu (radi potvrde dijagnoze infekcije virusom H1N1) i odmah su smeštani u Odeljenje intenzivnog lečenja (OIL) u Klinici za infektivne i tropske bolesti. Potvrda infekcije virusom H1N1 izvođena

je uobičajenim serološkim probama. Bolesnici sa znacima SARI su oksigenirani (inhalacija kiseonika putem maske za lice), a kod progresije respiratorne slabosti oni su endotrahealno intubirani i započeta je MV (ventilator Savina, Dreger, Nemačka). Prilikom intubacije i manipulacije bolesnicima postavljane su preporuke epidemiološke službe o zaštiti medicinskog osoblja prilikom rada sa zaraženima virusom gripa A H1N1<sup>5</sup>.

### Metod

Primenjivana je ventilacija (Intermitent Positive Pressure Ventilation – IPPV) modom uz početni pritisak (Positive End-Expiratory Pressure – PEEP) od 5 cm H<sub>2</sub>O koji je sukcesivno povećavan u zavisnosti od pogoršanja parametara oksigenacije (PaO<sub>2</sub>), sa respiratornim volumenom od 6–8 ml/kg idealne telesne mase i vršnim pritiskom do 30 cm H<sub>2</sub>O<sup>6</sup>. Kod svih bolesnika, pored perifernih venskih kanila, plasiran je centralni venski kateter (CVK) i arterijska linija za direktno merenje krvnog pritiska i uzimanja uzoraka arterijske krvi za gasne analize. Vršeni su kontinuirani, 24-časovni monitoring vitalnih funkcija: EKG, krvni pritisak, pulsna oksimetrija, end-tidal CO<sub>2</sub>, temperatura (GE AS/5 Monitori). Na svakih 60 minuta meren je centralni venski pritisak (CVP). Postavljeni su nazogastrična sonda i urinarni kateter uz satno merenje gastrične sukucije (do početka enteralne ishrane) i satne diureze. Uzorci arterijske krvi za gasne analize uzimani su i evidentirani tri puta dnevno (na 8 h). Radiografija grudnog koša vršena je svakog dana MV portabilnim rendgen aparatom. Laboratorijske analize (krvna slika, osnovna biohemija) uzimane su svakodnevno. Prema razvoju kliničke slike, a najmanje dva puta nedeljno, uzimani su uzorci venske krvi iz CVK i nezavisne periferne vene na bakteriološke analize (hemokulture), dok je kod pojave sumnje na sekundarnu bakterijsku pneumoniju<sup>7</sup> vršena bronhoalveolarna lavaža (BAL) i uzimani su uzorci na bakteriološku analizu, uz hemokulture. Sekundarna bakterijska pneumonija dijagnostikovana je kao pojava visoke temperature (> 38,0 °C) uz groznicu, pojačan purulentni sputum, radiografskom potvrdom, uz pozitivne bakteriološke analize traheobronhijalnih aspirata. Odluka o prijemu bolesnika u OIT donosila se na osnovu potvrđene dijagnoze gripa A H1N1, teškog opšteg stanja bolesnika, respiratorne slabosti – tahipneje (> 25 udaha/

minuti), cijanoze, dispneje, pada saturacije tkiva kiseonikom ( $SO_2 < 90\%$ ), hemodinamske nestabilnosti (tahikardija, bradikardija, hipotenzija).

## Rezultati

Pacijenti oboleli od gripa A H1N1 su lečeni u VMA, od 10. novembra 2009. do 12. marta 2010. godine. Tokom pandemije 1 288 pacijenata su lečeni u Klinici za infektivne i tropske bolesti VMA sa simptomima i znacima bolesti nalik gripu. Od tog broja, 98 (7,6 %) je hospitalizovano. Bilo je 68 (69 %) muškaraca i 30 (31 %) žena. Prosečna starost hospitalizovanih pacijenata bio je  $32 \pm 15$  godina (14-88 godina). Primena mehaničke ventilacije bila je indikovana kod 5 pacijenata (2%). Od pacijenata koji su imali respiratornu podršku dva pacijenta su umrli.

U Tabeli 1 prikazani su demografski podaci ispitanika. Dužina lečenja u OIT, trajanje MV i ishod lečenja dati su u Tabeli 2.

## Diskusija

U prikazanoj grupi ispitanika ( $n = 5$ ) jedna bolesnica bila je ženskog, a četiri bolesnika muškog pola. Prema dosadašnjem iskustvu u lečenju bolesnika sa posledicama influence u smislu respiratornih komplikacija i potrebe za MV, postoji uverenje da se radi o starijim bolesnicima, sa značajnim komorbiditetima. Međutim, u našoj grupi ispitanika radilo se o bolesnicima srednje starosti (od 39 do 58 godina). Teška prateća oboljenja imala su tri ispitanika (kardiomiopatija, preležan infarkt miokarda i cerebrovaskularni insult), od kojih su preživela dva, a preminuo je samo ispitanik sa preležanim infarktom miokarda (Tabela 1).

Grip izazvan virusom A H1N1 kod ispitanika imao je tipičan, influenci sličan oblik (Influenza like infection – ILI) sa visokom temperaturom u početku ( $> 38$  °C), porastom broja leukocita (Tabela 2), kašljem, slabošću i bolovima u mišićima, mučninom i povraćanjem, a potom naglim

Tabela 1. Prikaz bolesnika prema polu, starosti, pratećim oboljenjima i ishodu lečenja

Inicijali pacijenta	Pol	Starost	Komorbiditet	Ishod lečenja
Š.I.	m	39	Apendektomija pre šest godina	Preživio
M.G.	m	43	negira	Umro
P.Z.	m	58	Kompenzovana kardiomiopatija, psihoza	Preživio
B.D.	m	41	Infarkt miokarda pre 6 godina, hipertenzija, gojaznost	Umro
S.Lj.	ž	56	Cerebrovaskularni insult pre 4 godine, psihoorganski sindrom	Preživela

Tabela 2. Prikaz bolesnika prema dužini lečenja u Odeljenju intenzivne terapije (OIT), trajanju mehaničke ventilacije (MV) i ishodu lečenja

Inicijali pacijenta	Dužina lečenja u OIT (dani)	Trajanje MV (dani)	Ishod lečenja
Š.I.	64	39	Preživio
M.G.	15	14	Umro
P.Z.	32	20	Preživio
B.D.	12	12	Umro
S.Lj.	68	43	Preživela

pogoršanjem stanja posle 4–5 dana i razvojem teške respiratorne infekcije (SARI). Ova respiratorna infekcija napredovala je do akutnog oštećenja pluća (acute lung injury – ALI), definisanog kao  $PaO_2/FiO_2 < 300$  i akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), definisanog kao  $PaO_2/FiO_2 < 200$ , što se klinički manifestovalo tahipnejom ( $> 30$  udisaja/minut), poremećajem svesti (somnolencija do gubitka svesti) i padom saturacije krvi kiseonikom ( $< 90\%$ ). Slične nalaze opisali su i drugi autori<sup>8</sup>.

Vezano za MV, odmah po prijavljanju prvog

slučaja gripa izazvanog virusom A H1N1 u VMA Beograd oformljena je radna grupa anesteziologa i infektologa koja je učestvovala u pripremama za MV najtežih slučajeva. U Klinici za infektivne i tropske bolesti formirano je Odeljenje intenzivnog lečenja (OIT VMA) sa tri sobe i mogućnošću istovremenog lečenja do pet najtežih bolesnika, nabavljeni su novi ventilatori, postavljeni monitoring sistemi (GE, AS 5) i ostala oprema.

Bolesnici sa kliničkom slikom A H1N1 gripa lečeni su u izolatoru Klinike za infektivne i tropske

bolesti VMA, a odmah po hospitalizaciji prvog bolesnika sa teškim oblikom gripa (14.11.2009. organizovano je dvadeset-četvoročasovno stručno dežurstvo anesteziološke ekipe (anesteziolog specijalista, anesteziolog na specijalizaciji i respiratorni tehničar-anestetičar) koji su lečili bolesnike na MV od 17.11.2009. do 12.03.2010. godine (približno četiri meseca). Kao konsultanti angažovane su sve ostale specijalnosti u zavisnosti od potreba (infektolozi, nefrolozi, pulmolozi, itd). Angažovana je epidemiološka služba i Odeljenje za kontrolu bolničkih infekcija VMA i stvoreni su preduslovi za sprečavanje intrahospitalnog širenja virusne infekcije i zaštite osoblja, shodno preporukama<sup>4</sup>.

Pre početka ove vanredne aktivnosti, kolegijum Klinike za anesteziologiju i intenzivnu terapiju više puta se sastajao, upoznao kolektiv i doneo smernice za način lečenja bolesnika sa teškim oblikom gripa, kao i za zaštitu osoblja. Prilikom planiranja intenzivnog lečenja ovih bolesnika poštovane su savremene preporuke, posebno za izvodjenje MV: odluku o započinjanju MV donosi načelnik službe ili glavni dežurni anesteziolog; bolesnika endotrahealno intubira najiskusniji anesteziolog uz poštovanje mera zaštite od infekcije; MV se započinje pritiskom kontrolisanom ventilacijom, uz PEEP od 8–10 cmH<sub>2</sub>O, respiratorni volumen 6 mL/kg idealne tm; održavanje „driving“ pritiska 14–18 cmH<sub>2</sub>O i vršnim pritiskom do 30 cmH<sub>2</sub>O.

Kontinuirano su uzimani uzorci arterijske krvi za analizu i u slučaju pogoršanja hipoksemije, povećavane su vrednosti PEEP, primenjivani su miorelaksanti (mišićnom relaksacijom se smanjuje „sudaranje“ bolesnika sa ventilatorom i poboljšava MV), bolesnici su okretani na bok na svaka dva sata i primenjivan „rekrutman“ manevar (povremeno povećavanje i zadržavanje visokog pritiska u disajnim putevima i Airway Pressure Realising Ventilation – APRV). Stav naše Klinike (koji je u saglasnosti sa modernim preporukama za lečenje ARDS kod ovih bolesnika) jeste da se bolesnici kod kojih se primenjuje MV za lečenje drže na „suvoj strani“, odnosno da se izbegava njihovo prepunjavanje tečnostima, kako bi se izbegla transudacija tečnosti na alveolokapilarnoj membrani. Na sat vremena meren je CVP, a svakog jutra tzv. bilans tečnosti (odnos primljene i izgubljene tečnosti za 24 h)<sup>4</sup>.

U cilju lakšeg održavanja toaleta disajnog puta i oralne higijene kod četiri pacijenta na MV je plasirana perkutana traheostomija u krevetu. Odluka

za izvođenje perkutane traheostomije je zavisila od kliničkog stanja pacijenta i procenjenog vremena zavisnosti od MV. Nije bilo komplikacija tokom izvođenja ove procedure.

Pored oseltamivira, bolesnici su dobijali i anti-biotsku terapiju (cefalosporini 3. generacije, azitromicin, ciprofloksacin) i antimikotike. Od ostalih lekova primenjivani su blokatori protonske pumpe, bronhodilatatori i diuretici.

Sagledavajući tok bolesti oba preminula, zaključili smo da je prvi bolesnik (43g) doživeo smrtni ishod kao direktnu posledicu gripa A H1N1, dok je kod drugog (41g), smrt nastupila kao posledica MODS izazvanog osnovnim oboljenjem (grip A H1N1), odnosno da grip nije bio direktan uzrok smrti, već je izazvao pogoršanje zdravstvenog stanja bolesnika, sa oboljenjem kardiovaskularnog sistema. Slične rezultate dobili su i drugi autori<sup>9-14</sup>.

Na kraju potrebno je istaći da nijedan medicinski radnik koji je učestvovao u intenzivnom lečenju i MV ispitanika nije oboleo od gripa izazvanog virusom A H1N1.

## Zaključak

Grip izazvan virusom H1N1 može imati težak, pa čak i dramatičan tok sa respiratornom slabošću koja ugrožava život obolelog. Intenzivno lečenje bolesnika sa respiratornom slabošću izazvanom virusom gripa zahteva MV koja se mora izvoditi shodno preporukama svetskih i evropskih foruma. Intenzivno lečenje ovih bolesnika, posebno MV, može biti dugotrajno i stoga zahteva specijalne anesteziološke timove, posebna, izolovana odeljenja za intenzivnu terapiju i visok stepen zaštite medicinskog osoblja.

## Literatura

1. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. Geneva: World Health Organization; 2009 [accessed 2009 April 26]. Available from: [www.nathnac.org/pro/clinical\\_updates/](http://www.nathnac.org/pro/clinical_updates/)
2. Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360(25): 2605–15.
3. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361(7): 680–9.

4. Sprung CL, Cohen R, Adini B. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med* 2010; 36(Suppl 1): S4–10.

5. CDC. H1N1 Flu Guidelines. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/>

6. World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. 21 May 2009. Geneva: World Health Organization; 2009.

7. Cate TR. Viral pneumonia due to influenza and parainfluenza viruses and adenoviruses. In: Marrie J, editor. *Community-acquired pneumonia*. New York: Kluwer Academic; 2001. p. 593–616.

8. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 499–522.

9. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care* 2009; 13(5): R148.

10. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84(21): 185–9. English, French)

11. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302(17): 1872–9.

12. Canadian Critical Care Trials Group. Case report form. Available from: [http://www.ccctg.ca/news\\_events.php](http://www.ccctg.ca/news_events.php). [accessed 2009 July 15].

13. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; 200(4): 492–500.

14. Goulenok C, Monchi M, Chiche JD, Mira JP, Dhainaut JF, Cariou Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest* 2004; 125(4): 1441–5.





## Revijalni članak

INFEKCIJA H1N1 VIRUSOM I  
MEHANIČKA VENTILACIJA PLUĆA -  
ISKUSTVO KLINIČKOG CENTRA NIŠ

Biljana Stošić<sup>1,2</sup>, Radmilo Janković<sup>1,2</sup>,  
Danijela Stanković<sup>3</sup>, Ines Veselinović<sup>2</sup>, Nenad Savić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

<sup>2</sup> Centar za anesteziju Kliničkog centra Niš

<sup>3</sup> Zdravstveni centar Negotin

H1N1 VIRAL INFECTION AND  
MECHANICAL VENTILATION -  
EXPIRIENCE OF CLINICAL  
CENTER NIŠ

Biljana Stošić<sup>1,2</sup>, Radmilo Janković<sup>1,2</sup>,  
Danijela Stanković<sup>3</sup>, Ines Veselinović<sup>2</sup>, Nenad Savić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine University of Niš

<sup>2</sup> Center for anesthesia, Clinical Center of Niš

<sup>3</sup> Health Center Negotin

**Sažetak.** *Pandemija novim sojem H1N1 influenza A adenovirusa u humanoju populaciji razvila se iz originalno lokalizovane meksičke infekcije s proleća 2009. godine. Kod malog ali značajnog procenta obolelih, zapažen je prognostički loš tok, sa naglim razvojem respiratorne insuficijencije i poremećaja svesti koji zahtevaju intenzivan nadzor i lečenje. Svetska zdravstvena organizacija definiše težak oblik H1N1 infekcije sledećim parametrima: visoka febrilnost, dispnea, tahipnea, hipoksija, cijanoza, suv kašalj, iskašljavanje krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bol u grudima, hipotenzija, radiološki znaci infekcije donjih respiratornih puteva (pneumonija), encefalopatija, encefalitis, dehidratacija, multiorganska insuficijencija, septični šok, rabdomioliza i miokarditis. Ako pored navedenih kriterijuma bolesnici sa H1N1 infekcijom imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom, SOFA scor >7 i promenu Glasgow koma skale smeštaju se u jedinicu intenzivnog lečenja. Principi lečenja bolesnika sa teškom formom H1N1 infekcije se ne razlikuju od osnovnih principa lečenja kritično obolelih uz antivirusnu terapiju inhibitorima neuraminidaze.*

**Ključne reči:** *influenza A virus, podtip H1N1, lečenje, mehanička ventilacija*

**Summary.** *Human H1N1 pandemic developed from the originally localized Mexican source early in the spring 2009. With respectively small but significant portion of patients there have been noticed fulminant course of infection with poor prognosis including sudden development of respiratory failure and consciousness disturbances which require intensive care unit admission. The World Health Organization has defined the severe H1N1 infection with the following parameters: high fever, dyspnea, tachypnea, hypoxia, cyanosis, dry cough bringing up bloody or dark stained content, chest pains, hypotension, radiological signs of low respiratory infection (pneumonia), encephalopathy, encephalitis, dehydration, multiorgan insufficiency, septic shock, rhabdomyolysis, and myocarditis. The patients with H1N1 infection who, besides these symptoms, require mechanical ventilation, have the SOFA score >7, and an elevated Glasgow Coma Scale score, should be treated in intensive care units. The treatment principles of the patients with severe H1N1 infection forms do not differ from the basic treatment principles of critically ill patients, which should additionally include antiviral therapy with neuraminidase inhibitors.*

**Key words:** *influenza A virus, H1N1 subtype, treatment, mechanical ventilation*

## Uvod

Počev od XVI veka, u proseku javljaju se tri pandemije gripa na svakih sto godina, u intervalima od deset do pedeset godina. U poslednjih sto godina bile su, takođe, tri pandemije, 1918., 1957. i 1968. godine. Svaku pandemiju gripa dosad je karakterisalo više miliona obolelih sa velikim brojem fatalnih ishoda, a socijalno ekonomske posledice po društvo u celini bile su ogromne jer je oporavak trajao i više godina. Aktuelna pandemija izazvana virusom influence A H1N1 počela je u martu 2009. godine u Meksiku. Nakon što su aprila 2009. godine zabeleženi prvi serijski slučajevi humane transmisije infekcije uzrokovane virusom influence A H1N1 u Meksiku i Severnoj Americi, virus se proširio na više zemalja Evrope, Azije i obe Amerike. Iako se pretpostavljalo da bi Univerzijada, kao veliki međunarodni sportski događaj, mogla biti mesto pojave prvih slučajeva infekcije virusom novog gripa u Srbiji, to se nije dogodilo. Prvi, potvrđeni, importovani slučajevi kod nas, javili su se pre ove manifestacije. Nakon toga, novi slučajevi su zabeleženi za vreme festivala Exit u Novom Sadu, kada je u toku ove manifestacije došlo do širenja virusa iz Velike Britanije na naše prostore. Sa hladnijim danima, u oktobru započeo je i prvi značajniji talas oboljevanja kod nas. Prva registrovana epidemija pogodila je kolektiv Vojne gimnazije u Beogradu, da bi ubrzo počelo

prijavljivanje novih slučajeva u više regiona širom Srbije<sup>1</sup>.

## Klinička slika i dijagnoza

Influenca slična bolest (ISB) je prema definiciji Centra za kontrolu bolesti (Center for Disease Control - CDC) stanje koje se karakteriše temperaturom iznad 37,8° C uz ili kašalj ili bol u grlu bez drugih jasnih uzroka ovih simptoma. Infekcija H1N1 virusom se definiše kao ISB uz dokazanu infekciju ovim virusom bilo reakcijom lančane polimerizacije-Polymerase chain reaction (PCR) metodom ili kulturom virusa. Infekcija H1N1 virusom se prenosi kapljičnim putem ili kontaktom. Partikule ovog virusa su relativno velike, kratko ostaju u vazduhu, te je za prenos kapljičnim putem potreban blizak kontakt na manje od 1,83 metara između izvora infekcije i recipijenta. Inkubacija za nastanak infekcije H1N1 je od 1 do 7 dana. Prema nedavnim istraživanjima više od 80% bolesnika inficiranih H1N1 virusom su izvor infekcije 5 dana, 40% sedam dana i 10% deset dana.<sup>2</sup>

Prema podacima SZO oko 10-30% hospitalizovanih bolesnika iziskuju smeštaj u Jedinicu Intenzivnog lečenja (JIL). Faktori rizika za nastanak teških formi su veoma slični onima kod sezonskog gripa. Osobe sa velikim rizikom za nastanak komplikacija u okviru infekcije virusom influence H1N1 su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1. Osobe sa velikim rizikom za nastanak komplikacija u okviru infekcije virusom influence H1N1

Nevakcinisana deca od 12-24 meseca
Osobe sa bronhijalnom astmom ili drugim hroničnim plućnim bolestima
Osobe sa kardiovaskularnim bolestima
Imunodeficijentne osobe ili osobe na imunosupresivnoj terapiji
Osobe sa HIV infekcijom
Osobe sa hemoglobinopatijama
Osobe na dugotrajnoj terapiji acetil-salicilnom kiselinom
Osobe sa hroničnim metaboličkim bolestima (Diabetes mellitus)
Osobe sa hroničnim bubrežnim bolestima
Osobe sa karcinomom
Osobe sa neuromuskularnim bolestima
Gojazne osobe
Osobe starije od 65 godina
Stanovnici domova za stare

**Skoring sistemi**

Stanje bolesnika koji u početku imaju nekomplikovanu influencu H1N1 veoma brzo se može pogoršati. Progresija bolesti može nastupiti i za 24 časa. Simptomi i znaci koji ukazuju na pogoršanje su dispneja sa angažovanjem pomoćne disajne muskulature, cijanoza, hipotenzija, simptomi i znaci poremećaja centralnog nervnog sistema u smislu poremećaja mentalnog statusa, konfuzije i gubitka svesti. Kao i kod svih bolesti od velikog značaja je prepoznavanje kritično obolelog. U tom smislu je veoma značajna primena modifikovanog rano-upozoravajućeg bodovnog

sistema - Modified early warning score (MEWS), koji podrazumeva praćenje vitalnih parametara i njihovu kvantifikaciju<sup>3</sup>. Primarni cilj je sprečavanje odlaganja primene određenih mera lečenja i premeštaj kritično obolelih u JIL. Ovaj sistem se pokazao kao veoma značajan u prepoznavanju kritično obolelih kod bolesnika sa H1N1 infekcijom. U Tabeli 2. prikazani su vitalni parametri koji se prate u okviru MEWS-a. Vrednost MEWS skora 4 ili iznad 4 kao i porast MEWS skora za 2 ukazuje na pogoršanje opšteg stanja bolesnika i potrebu za intenzivnim lečenjem.

Bolesnici, koje treba hospitalizovati, imaju simptomatologiju koja je prikazana u Tabeli 3.<sup>4</sup>

Tabela 2. Modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem

Parametri	3	2	1	0	1	2	3
Sistolni pritisak (mmHg)	≤70	71-80	81-100	101-199		>200	
Srčana frekvenca		≤40	41-50	51-100	101-110	111-130	≥131
Broj respiracija		≤8		9-14	15-20	21-29	≥30
Telesna temperatura (°C)		≤35	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	≥38.6	
AVPU bodovni sistem			Nova konfuzija ili agitacija	Budan	Reaguje na poziv	Reaguje na bolne draži	Ne odgovara
Diureza (ml/h)	<10	< 20					

Legenda: AVPU bodovni sistem: A-alert-budan; V-voice-odgovara na poziv; P-pain-odgovara na bolnu draž; U-unresponsive-ne odgovara ni na jednu draž.

Tabela 3. Klinička simptomatologija teških formi H1N1 infekcije

Respiratorni distres Teška dispneja, nemogućnost završetka rečenice u toku jednog udaha Upotreba pomoćne muskulature
Broj respiracija ≥30/min
Saturacija ≤ 92% merena pulsnom oksimertujom na sobnom vazduhu
Dehidracija ili stanje šoka Sistolni pritisak <90mmHg, dijastolni pritisak <60mmHg ili oba Produženo vreme kapilarnog punjenja >4sec
Poremećaj svesti Nova konfuzija

Svetska zdravstvena organizacija definiše težak oblik H1N1 infekcije sledećim parametrima: visoka febrilnost, dispnea, tahipnea, hipoksija, cijanoza, suv kašalj, iskašljavanje krvavog ili tamno prebojenog ispljuvka, bol u grudima, hipotenzija; radiološki znaci infekcije donjih respiratornih puteva (pneumonija); CNS simptomatologija (encefalopatija, encefalitis); dehidracija; multi-organska insuficijencija; septični šok; rabdomioliza; miokarditis; egzacerbacija hroničnih bolesti (astme, HOBP-a, hronične jetrine ili bubrežne insuficijencije, dijabetesa, kardiovaskularnih oboljenja); trudnoća<sup>2</sup>.

Prema uputstvu radne grupe Ministarstva zdravlja Republike Srbije o postupku sa obolelima od pandemijskog gripa, tešku kliničku formu H1N1 infekcije karakterišu:

1. Respiratorna disfunkcija
  - a. Otežano disanje
  - b. Upotreba pomoćne respiratorne muskulature
    - Odrasli –supraklavikularno uvlačenje
    - Deca – subkostalno uvlačenje
  - c. Osećaj nedostatka vazduha
2. Ubrzano disanje
  - a. odrasli > 30/min
  - b. deca starija od 1 god. > 40/min
  - c. deca mlađa od 1 godinu > 50/min
3. Saturacija kiseonika merena pulsnom oksimetrijom  $\leq 92\%$
4. Znaci dehidracije ili šoka
  - a. Odrasli: sistolni pritisak <90 mmHg, dijastolni < 60 mmHg, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma > 2 sec.

b. Deca: snižen turgor kože, upale oči, uvučena fontanela, kapilarno punjenje na koži iznad sternuma > 2sec.

5. Izmenjeno stanje svesti:
  - a. Konfuzija
  - b. Agitiranost
  - c. Konvulzije sa poremećajem svesti
6. Brza progresija bolesti
7. Poremećaj rada srca
8. Održavanje simptoma i pored primenjene terapije.<sup>5</sup>

Ako pored navedenih kriterijuma bolesnici sa teškom kliničkom formom H1N1 infekcije imaju: potrebu za mehaničkom ventilacijom, hipotenziju sa znacima šoka, encefalopatiju sa znacima šoka ili respiratorne insuficijencije, SOFA skor > 7 (procena popuštanja organa), uz promenu Glazgov koma skale, imaju indikacije za lečenje u JIL.

Potrebu za mehaničkom ventilacijom imaju pacijenti sa:

1. Hipoksemijom ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) koja se ne koriguje ni pored primene visokih koncentracija udahnutog kiseonika ( $\text{FiO}_2 > 0,85$ ) preko "non-rebreathing" maske posle 10 minuta
2. Respiratornom acidozom ( $\text{pH} < 7,2$ )
3. Kliničkim znacima preteće respiratorne insuficijencije.

Za procenu disfunkcije pojedinih organa, najčešće se koristi tzv. SOFA skor (Sequential Organ Failure Assessment). Vrednost skora iznad 7 je indikacija za lečenje u JIL. U Tabeli 4. prikazane su procene ispada funkcije pojedinih organa (pluća, srce, bubrezi i jetra) i način određivanja SOFA skora.

Tabela 4. SOFA scor (Sequential Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
<i>Pluća (Pa O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> izražen kao decimalni broj)</i>					
<b>Pa O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	>400	$\leq 400$	$\leq 300$	$\leq 200$	$\leq 100$
<i>Bubrezi</i>					
<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<106	106-168	169-300	301-433	>433
Diureza <500 ml/24h za odrasle			Diureza <200 ml/24h za odrasle		
<i>Jetra</i>					
<b>Bilirubin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<20	20-32	33-100	101-203	>203
<i>Srce (arterijski pritisak ili potreba za davanjem vazopresornih lekova- doze u mcg/kg/min)</i>					
<b>Srednji arterijski pritisak (mmHg)</b>	Normalan	<70	Dopamin $\leq 5$ ili Dobutamin nezavisno od doze	Dopamin >5 ili Epinefrin $\leq 0.1$ ili Norepinefrin $\leq 0.1$	Dopamin >15 ili Epinefrin >0.1 ili Norepinefrin >0.1

Prilikom odlučivanja o lečenju u JIL pored SOFA skora kojim procenjujemo disfunkciju pojedinih organa, za procenu stanja nervnog sistema koristimo Glazgov koma skalu koja je prikazana na Tabeli 5.

### Iskustva iz drugih zemalja

Tokom epidemije u Meksiku, 6,5% hospitalizovanih sa laboratorijski potvrđenom ili klinički suspektom infekcijom H1N1 lečeno je u JIL. Od 6755 zdravstvenih radnika tokom epidemije u Meksiku, bolest je registrovana u 0,6% slučajeva, od čega je samo jedna osoba hospitalizovana u JIL. U periodu od aprila do avgusta 2009. godine 31% hospitalizovanih pacijenta sa područja Kalifornije je kritično obolelo. U Španiji tokom jula 2009. god. 32 osobe su hospitalizovane u JIL. Većina ovih pacijenta je zahtevala mehaničku ventilaciju (65-90%) zbog razvoja ARDS-a i refrakterne hipoksemije uzrokovane patološkim procesom u distalnim partijama pluća<sup>6,7,8</sup>.

Među 168 pacijenata lečenih u Kanadi kod 28% bolesnika primenjena je neuromuskularna blokada, ko 14% inhalacioni azot monoksid, kod 12% visoko frekventna mehanička ventilacija, a kod 4% ekstrakorporalna membranska oksigenacija.

Srednje vreme trajanja mehaničke ventilacije iznosilo je u proseku 10-12 dana. Šok je nastao kod 32-62% obolelih, a multiorganska disfunkcija je bila zabeležena kod oko 75% obolelih. Mortalitet kod hospitalizovanih pacijenata sa H1N1 infekcijom iznosio je 11% u JIL i najčešće je posledica virusne pneumonije i ARDS-a. Iako je većina hospitalizovanih bila mlađe životne dobi, mortalitet je veći u starijih osoba (što je verovatno posledica pridruženih bolesti). Bakterijske superinfekcije registrovane su u 3-24% hospitalizovanih i 29% obdukovanih slučajeva, a najčešće su bile uzrokovane sojevima *S. Pneumoniae* i *S.aureus*.<sup>9</sup> U svakodnevnoj kliničkoj praksi prilikom nege bolesnika sa akutnim febrilnim stanjem i sumnjom na H1N1 influencu, korišćenje hirurških maski nije se pokazalo inferiornim u odnosu na upotrebu specijalnih maski N95 koje se preporučuju kod procedura visokog rizika (bronhoskopija, intubacija) kao i kod zdravstvenih radnika koji imaju predisponirajuće faktore za komplikaciju influente. Najnovije preporuke Američkog centra za prevenciju i kontrolu bolesti savetuju da zdravstveni radnici sa simptomima gripa mogu da se vrate na posao 24 sata nakon prestanka febrilnosti (bez upotrebe antipiretika), nasuprot ranije predloženih 7 dana<sup>10</sup>.

Tabela 5. Glazgov koma skala

Otvaranje očiju	Bodovi	Verbalna komunikacija	Bodovi	Motorni odgovor	Bodovi
Spontano	4	Konfuzno odgovara	4	Fleksioni pokreti	4
Na govornu stimulaciju	3	Neodgovarajućim rečima	3	Decerebraciona fleksija	3
Na bolnu stimulaciju	2	Nerazumnim glasovima	2	Decerebraciona ekstenzija	2
Ne otvara	1	Ne odgovara	1	Bez odgovora	1

### Terapija teških formi H1N1 infekcije

Terapija teških formi H1N1 infekcije podrazumeva primenu specifičnih i opštih mera lečenja. Specifične mere podrazumevaju primenu antivirusne terapije. Antivirusna terapija obuhvata primenu inhibitora neuraminidaze, a to su oseltamivir i zanamivir

Prema preporukama SZO osobe koje treba da dobiju antivirusnu terapiju su:

- Osobe sa laboratorijski dokazanom ili veoma suspektom infekcijom, a koje su sa velikim rizikom

za razvoj komplikacija (lečenje je indikovano bez obzira na vakcinalni status i težinu bolesti );

- Osobe koje iziskuju hospitalizaciju zbog dokazane ili veoma suspektne infekcije virusom H1N1 bez obzira na pridružene bolesti ili vakcinalni status ako lečenje može biti započeto u toku 48 sati od početka bolesti;

- Osobe koje iziskuju hospitalizaciju zbog laboratorijski potvrđene infekcije i nakon 48 sati od početka bolesti takođe imaju benefit od lečenja antivirusnom terapijom;

- Bolesnici u vanbolničkim uslovima sa visokim

stepenom rizika tj. sa bolešću koja napreduje i koji imaju dokazanu bolest H1N1 nakon 48 sati od početka bolesti;

- Vanbolnički pacijenti koji nemaju rizik od nastanka komplikacija, sa nastankom bolesti manje od 48 sati od javljanja lekaru radi prevencije nastanka komplikacija;

- Osobe koje su u bliskom kontaktu sa osobama sa velikim rizikom od nastanka komplikacija u toku infekcije H1N1 virusom<sup>2</sup>.

Pored antivirusne terapije, oksigenoterapija je veoma važna s obzirom na težak stepen hipoksemije koja je prisutna kod bolesnika sa teškom formom H1N1 infekcije. SZO preporučuje održavanje SaO<sub>2</sub> iznad 90%, s tim što kod trudnica treba da iznosi od 92-95%<sup>2</sup>. Obzirom da ovi bolesnici imaju refrakternu hipoksemiju, potrebne su visoke koncentracije kiseonika i administracija od preko 10 litara u minuti preko maske. Moguća je i primena tzv. non-rebreather maski koje omogućuju koncentraciju kiseonika i do 80%.

Većina bolesnika sa teškom formom H1N1 zahteva mehaničku ventilaciju. Neinvazivna ventilacija u ARDS-u se može ponekad razmotriti kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni, očuvanog mentalnog statusa, dobre oksigenacije, iako je malo podataka koji podržavaju ovaj stav. Jedina mera za koju postoje dokazi da poboljšava preživljavanje u ARDS-u je protektivna strategija mehaničke ventilacije koja podrazumeva: ciljnu oksigenaciju: PaO<sub>2</sub> 55 - 80 mmHg (7.33 - 10.66 kPa) ili SaO<sub>2</sub> 88-95 %; disajni volumen 6-8 ml/kg idealne telesne težine; održavanje Plato pritiska ≤ 30 mmH<sub>2</sub>O.

Preporučene indikacije za primenu mehaničke ventilacije prihvaćene i od strane radne grupe Ministarstva zdravlja su:

1. neadekvatna oksigenacija

- a. SaO<sub>2</sub> < 88-92%: hipoksemija koja se ne koriguje ni pored primene visokih koncentracija udahnutog kiseonika (FiO<sub>2</sub>) preko "nonrebreather" maske posle 10 min

2. neadekvatna ventilacija

- a) klinički znaci zamora respiratorne muskulature (tahipneja > 40/min, mali disajni volumeni, paradoksalno disanje, upotreba pomoćne disajne muskulature).

- b) pH < 7.2

3. neadekvatna protekcija disajnog puta<sup>5</sup>.

## Iskustvo Kliničkog centra Niš

U Kliničkom centru Niš, na Infektivnoj klinici, u zimskom periodu 2009/2010 godine bilo je hospitalizovano 192 bolesnika sa laboratorijskom potvrdom H1N1 infekcije. Hipoksemiju zbog pneumonije imalo je 48 bolesnika (25%), dok je akutna respiratorna insuficijencija bila zabeležena kod 28 bolesnika (14.58%).

Mehanička ventilacija pluća zbog teškog oblika ARDS-a bila je primenjena kod 20 bolesnika (10.42%). Kod 15 bolesnika (od 20 na mehaničkoj ventilaciji) bio je prisutan značajan komorbiditet (hronična obstruktivna bolest pluća, dijabetes melitus, kardiovaskularni komorbiditet). Među bolesnicima koji su zahtevali mehaničku ventilaciju bile su i 2 trudnice (2.08%) u odmaklim stadijumima trudnoće (od 6. do 9. meseca trudnoće). Jedna trudnica je imala spontani pobačaj u 6. mesecu nakon 15 dana mehaničke ventilacije i umrla je zbog progresije teškog ARDS-a i kardiovaskularnih komplikacija, dok je druga trudnica preživela. Dužina mehaničke ventilacije pluća je bila od 1 do 35 dana. Primenjivana je ventilacija malog minutnog volumena i standardnog PEEP-a (5-12 cm) uz Pplat. max 30 cm H<sub>2</sub>O, a ciljana vrednost SaO<sub>2</sub> je bila najmanje 90%.

Od svih dijagnostikovanih umrlo je 16 bolesnika - 8.33% od ukupnog broja lečenih, a to je 80% od bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji pluća.

## Zaključak

Grip izazvan virusom H1N1 može imati težak, pa čak i dramatičan tok sa respiratornom slabošću koja ugrožava život obolelog. Rana identifikacija kritično obolelog, rane mere resuscitacije, protektivna strategija mehaničke ventilacije uz primenu ostalih suportivnih mera čine osnov terapije. Specifična antivirusna terapija važna je strategija u kontroli influence ali je njena efikasnost ograničena vremenom primene. Intenzivno lečenje bolesnika sa respiratornom slabošću izazvanom virusom gripa zahteva mehaničku ventilaciju koja se mora izvoditi shodno preporukama svetskih i evropskih foruma. Intenzivno lečenje ovih bolesnika, posebno mehanička ventilacija, može biti dugotrajno i stoga zahteva specijalne anesteziološke timove, posebno izolovana odeljenja za intenzivno lečenje i visok

stepen zaštite medicinskog osoblja.

### **Literatura**

1. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. Geneva: World Health Organization; 2009 [accessed 2009 April 26]. Available from: [www.nathnac.org/pro/clinical\\_updates/](http://www.nathnac.org/pro/clinical_updates/)

2. Harper SA, Bradley JS, Englund JA et al. Seasonal Influenza in Adults and Children: Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1003–32.

3. Duckitt WR, Thomas BR, Walker J, et al. Worthing physiological scoring system: derivation and validation of a physiological early-warning system for medical admissions. An observational, population-based single-centre study. Br J Anaesth 2007; 98: 769–74.

4. World Health Organisation. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009:revised guidance.

5. Ministarstvo zdravlja republike Srbije, Posebna radna grupa Ministarstva zdravlja za implementaciju plana aktivnosti pre i u toku pandemijskog gripa, Novembar 2009.

6. Clinical management of human infection with new influenza A(H1N1) virus: initial guidance, 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf).

7. Pandemic (H1N1) 2009-update 73, 2009. Available at: [http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_06/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_06/en/index.html)

8. Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. JAMA2009;302:1880-7.

9. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. Intenzsive care adult patients with severe respiratori faluire caused by Influenza A(H1N1) in Spain. Crit Care 2009; 13:R 148.

10. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factor associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California, JAMA 2009; 302:1896-1902.





---

**NAGRADA ZA DOPRINOS MLADIH SPECIJALISTA ANESTEZIOLOGA  
IZ FONDA „PRIM. DR JOVAN BOGUNOVIĆ“*****Predsedništvo Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola SLD***

---

Pre sedam godina osnovan je fond „Prim. dr Jovan Bogunović.“ Ovaj fond uključuje novčanu nagradu koju porodica pok. prim. dr Jovana Bogunovića dodeljuje jednom godišnje mladim specijalistima - anesteziolozima za poseban stručni doprinos na polju anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, a preko Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola Srpskog lekarskog društva (SLD).

Predsedništvo Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola SLD je imalo potrebu da približi anesteziološkoj stručnoj javnosti ko je bio pok. prim. dr Jovan Bogunović i koja je svrha i namena ovog Fonda.

***Biografija prim. dr Jovana Bogunovića***

Dr Jovan Bogunović rođen je 1932 g. u Zrmanji u republici Hrvatskoj, u skromnoj porodici. Imao je tri sestre i brata. Iz Zrmanje njegova porodica 1936. god. prelazi u Lipljan na Kosovu, gde se njegov otac zapošljava u rudniku. Rad u rudniku je bio vrlo težak, iscrpljujući i otac umire 1943. god. Majka nastavlja da podiže i školuje decu. Gimnaziju je završio u Prištini 1952. god. Na Medicinski fakultet Univerziteta u Skoplju upisao se 1953/54. god. Studirao je pod vrlo teškim uslovima i diplomirao 1960. god. Kao mlad lekar radio je u ambulancama u Kisnici i u Novom Brdu, rudarskim mestima na Kosovu. Odatle odlazi u Beograd na specijalizaciju. Specijalistički ispit iz anesteziologije i reanimacije položio je 1970. god. Po završenoj specijalizaciji počeo je da radi u Institutu za grudnu hirurgiju „Rifat Burdžević“ gde ostaje do pripajanja ovog Instituta Vojnomedicinskoj akademiji.

Radeći u ovom Institutu, dr Jovan Bogunović se specijalizovao za anesteziju u grudnoj hirurgiji, koja predstavlja visoko specifičnu i složenu granu anestezije. U toku više godina bio je jedini specijalista anesteziolog u ovoj ustanovi. Krajnje odgovorno i

predano bdeo je nad svojim pacijentima i provodio ih bezbedno kroz mnoge složene intervencije. Prenosio je svoje znanje i veštinu mladim lekarima, budućim anesteziolozima koji su dolazili u Institut, a kasnije u VMA, za koje je anestezija u torakalnoj hirurgiji bila poseban izazov. Po svojoj prirodi bio je izuzetno skroman, častan, korektan prema kolegama i saradnicima i uvek raspoložen za razgovor sa mladima. Prateći svoje bolesnike, uočavao je svu složenost i problematiku koji prate anesteziju sa jednim plućnim krilom i to je prenosio kroz svoje referisane ili štampane radove. Kao priznanje za svoj rad i posvećenost struci, dobio je titulu “primarijus” 1987. god. Radeći sa njim i pored njega, veliki broj mladih lekara na specijalizaciji iz anesteziologije je ušao u tajne ove vrlo lepe i složene anestezije, koristeći ih kasnije u svojim bolnicama za dobro mnogih pacijenata.

Praktično, sve do odlaska u penziju, dr Jovan Bogunović, iako narušenog zdravlja, je radio u operacionoj sali. Umro je u Beogradu, 22. juna 2006. godine.

***Fond “Prim. dr Jovan Bogunović”***

Porodica pok. prim. dr Jovana Bogunovića je, u dogovoru sa predsedništvom Sekcije za anesteziologiju SLD, osnovala fondaciju 2007. god., za pomoć u afirmaciji mladih anesteziologa. Novčana nagrada iz ovog fonda dodeljuje se jednom godišnje, za postignute rezultate u toj godini. U početku, od 2007. god. do 2009. god., shodno dogovoru (Predsedništvo Sekcije-porodica Bogunović), nagradu su dobijali anesteziolozi mlađi od 40 godina, koji su imali autorski rad (apstrakt) na Evropskom kongresu anesteziologa, u tekućoj godini. Međutim, već posle dve godine, predsedništvo Sekcije je uvidelo manjkavost ovog kriterijuma, pa 2009.g. nagrada nije dodeljena, jer ni jedan anesteziolog, mlađi od 40 godina, nije

ispunjavao ovaj (jedini) uslov.

Zbog želje da pomogne u afirmaciji mladih anesteziologa, sa jedne strane, i da očuva uspomenu na ovog vrednog anesteziologa i dobrog čoveka, sa druge strane, predsedništvo Sekcije je donelo nove kriterijume, po kojima se vrednuju i drugi doprinosi u struci, a ne samo učešće na ESA-inom Kongresu (doktorat, magisterijum, autorski radovi u časopisima, održana predavanja na akreditovanim stručnim skupovima isl.). Takođe, doneta je odluka da se za ovu nagradu raspisuje konkurs, koji se objavljuje na sajtu Srpskog lekarskog društva, tako da je informacija dostupna svim anesteziolozima. U želji da ova nagrada bude podignuta na još viši nivo, postignut je dogovor sa Predsedništvom SLD, da novčanu nagradu iz Fonda prati originalni sertifikat SLD, koji potpisuju predsednik SLD i predsednik Sekcije za anesteziologiju, intenzivno lečenje i terapiju bola. Na taj način je omogućeno mladim kolegama-laureatima, da, pored novčane nagrade imaju i dokument koji mogu priložiti, uz svoju biografiju, kada konkurišu za različita unapređenja isl. Takođe je dogovoreno da se formira komisija od tri člana, koju čine predsednik Sekcije i još dva istaknuta člana predsedništva, i da ta komisija podnese izveštaj i predlog predsedništvu Sekcije, koje, na osnovu toga, bira dobitnika nagrade iz fonda "Prim. dr Jovan Bogunović" i sertifikata SLD.

U poslednje četiri godine, nagrade iz Fonda dodeljivane su na ovaj način, a dosadašnji laureati su bili:

**2010.g. Dr Jelena Veličković**, mr sci., odeljenje anesteziologije na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, (Prva hirurška klinika), Beograd

**2011.g. Dr Dejan Marković**, mr sci., odeljenje anesteziologije na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije, (Druga hirurška klinika), Beograd

**2012.g. Dr Dragana Unić-Stojanović**, mr sci., Klinika za anesteziologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd

**2013.g. Dr Ana Mandraš**, akademski specijalista, odeljenje anesteziologije Instituta za majku i dete "Dr Vukan Čupić", Beograd

Pozivamo mlade anesteziologe da se javljaju na ovaj konkurs, koji se objavljuje svake godine, početkom oktobra, na sajtu Srpskog lekarskog društva. Nagrada se dodeljuje u decembru, na poslednjem stručnom sastanku Sekcije, koji se tradicionalno održava na Vojnomedicinskoj akademiji, ustanovi u kojoj je pok. prim. dr Jovan Bogunović radio i ostavio častan beleg i čestit trag.

## Vodič za autore

SJAIT (Serbian Journal of Anaesthesia and Intensive Therapy, Srpski časopis anestezija i intenzivna terapija) je časopis koji objavljuje naučne i stručne članke o teorijskim i kliničkim aspektima anesteziologije, intenzivne terapije, reanimatologije i terapije bola. Časopis objavljuje i članke iz domena srodnih naučnih disciplina: kliničke farmakologije, kliničke patofiziologije, hirurgije, interne medicine, sudske medicine, urgentne medicine i drugih oblasti medicine koji se bave problemima vezanim za preoperativnu pripremu, anesteziju, reanimaciju, intenzivno lečenje i terapiju bola. Časopis se izdaje na srpskom i engleskom jeziku. Svi članci se recenziraju i posle prihvatanja za objavljivanje svrstavaju u jednu od sledećih kategorija:

1. analiza filozofskih, etičkih ili socijalnih aspekata anestezije i intenzivnog lečenja
2. revijalni članak
3. originalno istraživanje
4. originalna klinička studija (praćena analizom i diskusijom)
5. procena novog metoda ili kliničke procedure
6. prikaz slučaja (sa diskusijom)
7. izveštaj sa domaćih i stranih kongresa i sastanaka
8. radovi iz istorije medicine

Časopis takođe objavljuje novosti na polju anestezije i intenzivnog lečenja, revijalno prikazuje novoizdane stručne literaturu, izveštava o aktivnostima domaćih i stranih udruženja anesteziologa, kao i srodnih asocijacija, objavljuje pisma uredništvu, jednom rečju izveštava o svim novostima među anesteziolozima, intenzivistima i lekarima posvećenih pre, peri i postoperativnoj medicini uopšte.

Molimo Vas, ukoliko želite da Vaš rukopis bude objavljen, pripremite ga prema uputstvima i pošaljite na adresu: **prof. dr Nevena Kalezić, urednik časopisa SJAIT, Centar za endokrinu hirurgiju, Klinički centar Srbije, Pasterova 2, 11000 Beograd, Srbija; ili: doc. dr Radmilo Janković, zamjenik glavnog i odgovornog urednika, Centar za anesteziju Klinički centar Niš. e-mail: casopis.anestezija@gmail.com Tel: +381 66 83 00 877**

## Uređivačka politika

Autori se obavezuju da svoje tekstove koji su primljeni za objavljivanje u našem časopisu (SJAIT), neće objaviti u nekoj drugoj publikaciji. Izuzeci iz ovog pravila postoje i biće objašnjeni u daljem tekstu. Obaveza Uredništva je da sve autore obavesti o prijemu njihovog materijala. Prihvatanjem objavljivanja u našem časopisu autori predaju pravo na odobravanje preštampanja njihovog materijala izdavaču časopisa SJAIT.

Rukopisi se ne vraćaju, čak ni u slučaju neprihvatanja za objavljivanje. Svi materijali se čuvaju 3 meseca posle objavljivnja u časopisu (ili odluke uredništva da NE objavi rukopis) u arhivi uredništva i potom uništavaju. Unutar tog vremenskog perioda, na izričit zahtev autora, mogu se vratiti jedino originalni crteži i/ili fotografije.

Članci koji opisuju klinička istraživanja moraju da poštuju etičke standarde postavljene u helsinškoj Deklaraciji. Nije dozvoljena identifikacija bolesnika ni u pisanom niti u ilustrativnom materijalu. Neophodna je pismena saglasnost bolesnika za objavljivanje fotografskog materijala u kojem je angažovan. Ukoliko rad opisuje rezultate eksperimenta na životinjama, mora postojati jasna potvrda da su uslovi postupanja sa životinjama bili maksimalno bliski humanim.

Prispele rukopise najpre pregleda tehnički urednik i, ukoliko ima tehničkih propusta (nepridržavanja "uputstva autorima"), odmah vraća rukopis autoru za korespondenciju radi korekcija propusta. Rukopise koji ispunjavaju tehničke kriterijume, pregleda glavni urednik da li se tematikom uklapaju u uređivačku politiku, da li su stilski i jezički razumljivi. Ukoliko rukopis ne ispunjava te osnovne kriterijume, urednik može odbiti štampanje i pre (bez) recenziranja. Takođe, urednik zadržava pravo da skрати materijal prihvaćen za objavljivanje. Ovo obuhvata i pravo na stilske izmene prihvaćenog materijala.

Rukopis se prihvata za objavljivanje tek nakon odluke dva anonimna recenzenta će procenjivati svaki od prispelih radova. Recenzentu se ne predaje prva strana rukopisa (koja sadrži imena

autora i institucija), tako da je recenziranje duplo anonimno (autorima su nepoznati recenzenti i recenzentima su nepoznati autori). Recenzenti se određuju na uređivačkom odboru. Po potrebi, tražićemo i stručnu procenu pouzdanosti i tačnost statističkog metoda primenjenog u radu. O prioritetu objavljivanja materijala prihvaćenog za štampanje odlučuje urednik.

Autori su dužni da jasno označe grafički materijal koji je pozajmljen iz drugih izvora. Preuzeti materijal neće biti objavljen bez prethodno pribavljene dozvole za preštampanje od izvornog urednika i izdavača. Svaki Vaš materijal upućen uredniku mora biti propraćen pismom, potpisanim od strane svih autora, u kome se potvrđuje da su svi autori materijala učestvovali u njegovoj izradi i da su upoznati/saglasni sa sadržajem finalne verzije. U pismu treba posebno naglasiti da li postoji **konflikt interesa** nekog od autora članka. Na primer, da li je neki od autora plaćeni konsultant farmaceutske kompanije koja se direktno ili indirektno (preko fabričkog naziva medikamenta) spominje u članku. Ukoliko se utvrdi da konflikt interesa neosporno postoji, časopis zadržava pravo da o tome zatraži i objavi odgovarajuću izjavu autora.

Broj autora, koautora i saradnika u članku je ograničen na šest. Ukoliko je u pitanju velika, multicentrična studija, dozvoljen je i veći broj saradnika. Za svaki članak u kome je više od 6 autora, potrebno je da prvi autor ili nosilac rada obrazlože doprinos svakog autora.

## Opšta uputstva

### Tekst rukopisa

Potrebno je uredništvu poslati dve kopije rukopisa, uključujući dodatni ilustrativni/grafički materijal. Rukopisi se priređuju u skladu sa "Jedinstvenim zahtevima za pripremu rukopisa koji se podnose biomedicinskim časopisima" ["Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals" (*British Medical Journal* 1991; **302**: 338-341)]. URM se može naći i na web-adresi Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa: [The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org>]. Rukopisi treba da su na papiru formata A4.

U formatiranju teksta potrebno je koristiti dvostruki prored (**double-spaced**). Trebalo bi štampati tekst samo na jednoj strani lista papira.

Leva margina treba da je 3.5 cm (1.5 inč), dok sve ostale (desna, gornja i donja) treba da budu 2.5 cm (1 inč). **Ne bi trebalo koristiti** funkciju za poravnavanje desne ivice teksta! Trebalo bi kucati isključivo sa funkcijom **left-aligned** koristeći font Times New Roman 12. Potrebno je ostaviti jedan prazan red između pasusa. **Nije potrebno povlačiti** prvi red pasusa u desno! Revijalni članci i prikazi originalnih istraživanja ne bi trebalo da pređu 5000 reči, za prikaz bolesnika 2 000 reči, za rad iz istorije medicine 3 000 reči, a radovi za ostale rubrike do 1 000 reči, uključujući i strane sa dodacima (ilustracije, grafikoni, fotografije i sl.).

Molimo Vas da lekove označavate njihovim generičkim nazivima. Zaštićene (fabričke) nazive lekova pokušajte da izbegnete gde god je to moguće. Ukoliko predstavljate novi lek ili lek koji je u eksperimentalnoj upotrebi, molimo Vas da navedete izvor od koga preparat potiče. **Gde god je to moguće, trudite se da izbegnete skraćenice u tekstu** (videti niže – Slike). Ukoliko je skraćenica neizbežna, dajte njeno tumačenje u onom delu teksta gde se prvi put koristi.

### Prilozi

Ukupan broj priloga (slike, tabele, grafikoni) ne bi trebalo da bude veći od 5, sem u izuzetnim slučajevima (ako je u pitanju neka nova tehnika koju je neophodno ilustrovati slikama isl.) . Svaki prilog treba da sadrži numeraciju i jasan naslov na vrhu, a legendu (objašnjenje skraćenica) ili objašnjenje priloga na dnu. Potrebno je priloge numerisati redom, arapskim ciframa (1, 2, 3...) i označiti njihovo mesto u tekstu.

### Slike

Većina slika (ilustracija) danas se radi uz pomoć kompjuterskog, grafičkog softvera. Ukoliko i Vi koristite kompjuter za pripremu ilustracija, vodite računa o debljini linija na dijagramima jer, tokom pripreme za štampu, dolazi do izvesne redukcije njihove širine. Ukoliko crtate rukom, koristite crni tuš na belom hamer-papiru ili glatkom kartonu. Sve pripadajuće oznake/legende unesite na posebni list običnog papira. Crteže možete poslati i kao crno-bele fotografije. SJAIT ne štampa fotografije/ilustracije u boji.

Ukoliko šaljete ilustraciju na hameru/kartonu

ili fotografiju, potrebno je zalepiti malo uputstvo na poleđini iste. Prethodno, treba ispisati uputstvo grafitnom olovkom. Ono treba da sadrži: Oznaku gornje ivice ilustracije/fotografije, numeraciju (redni broj) i ime prvog autora. Slike ne bi trebalo savijati, niti fiksirati za list papira na kojem je tekst, niti hvatati spajalicama, niti pisati po njenoj poleđini. Poželjno je da slike dodatno budu zaštićene prilikom slanja poštom. Potrebno je staviti ih između dva čvršća parčeta kartona i spakovati u posebnu, manju kovertu, unutar glavne, velike.

Svaka slika mora biti praćena legendom. Legenda mora u potpunosti da objasni ilustraciju, da značenje svakom od upotrebljenih simbola i skraćenica (u ilustracijama skraćenice su dozvoljene). Sve legende treba grupisati i numerisati na poslednjim listovima rukopisa.

### Tabele

Svaku tabelu je potrebno odštampati na posebnom listu papira sa zaglavljem iznad tabelarnog materijala. Naslov tabele treba da je centralno postavljen, iznad tabele. Ispod tabele može se odštampati objašnjenje koje bliže određuje poreklo predstavljenih podataka. Ukoliko tabela sadrži skraćenice, potrebno je ispod tabele objasniti skraćenice. Trebalo bi koristiti dvostruki prored (double-spaced) i u tabeli. Nije potrebno numerisati listove na kojima su tabele. Nije poželjno slati fotografije snimljenih tabela.

### Tekst rada

Uobičajeno, rukopis bi trebalo da poštuje sledeći redosled: naslovna strana, sažetak, tekst rada, izjave zahvalnosti, literatura, tabele, legende ilustracija. Odštampane listove trebalo bi obeležiti redom arapskim brojevima, počevši od naslovne strane, zaključno sa zadnjim listom literature. Broj stranice trebalo bi označiti u donjem, desnom uglu stranice.

### Naslovna strana

Označite naslovnu stranu kao stranu **1** vašeg rukopisa. Odštampajte naslov **VELIKIM SLOVIMA (capitals)** preko sredine strane. Ovaj naslov će se pojavljivati na gornjoj margini neparnih strana koje, u štampanom broju časopisa, pripadaju Vašem članku. Ukoliko je naslov veliki, is-

pod naslova (u zagradi) potrebno je dati skraćeni naslov, tzv. running title, koji će se pojavljivati na gornjoj margini neparnih strana rada. Na primer: Incidenca otežanih intubacija kod bolesnika podvrgnutih tireoidektomijama zbog hipertireoze u periodu od 2000-2010 godine: iskustva Centra za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije (Otežana intubacija kod tireoidektomija).

Ispod naslova, potrebno je odštampati puno ime i prezime svih autora. Nije potrebno navoditi titule niti profesionalni status. Ispod imena autora navesti pun naziv ustanova iz koje potiču. Ustanove numerisati rednim brojevima, koje treba povezati sa imenima autora (u superskriptu). Ukoliko neki od autora ne radi više u ustanovi iz koje je učestvovao u istraživanju/studiji, u fusnoti naslovne strane treba navesti naziv ustanove u kojoj trenutno radi i odgovarajućim brojem ga povezati sa imenom u listi autora. Kada su u pitanju autori koji su nastavnici ili saradnici Medicinskog (ili nekog drugog) fakulteta, onda je potrebno navesti dve ustanove za tog autora: Medicinski fakultet i nastavnu bazu. Na primer: Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Dušica Simić<sup>1,3</sup> i Radmilo Janković<sup>4,5</sup>

1. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Centar za anesteziju Kliničkog centra Srbije, Beograd
3. Odeljenje anestezije Univerzitetske dečje klinike, Beograd
4. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
5. Centar za anesteziju Kliničkog centra Niš

Na kraju naslovne strane potrebno je odštampati: puno ime i prezime, titulu, adresu, e-mail, broj telefona i/ili faksa **autora-korespondenta**. Sva dalja prepiska oko: korektura, lektorisanja, prepravki rukopisa, itd. obavljaće se preko tog autora.

### Sažetak

Sažetak (Summary), **na engleskom jeziku**, koji će biti objavljen na početku vašeg članka, ne bi trebalo da bude duži od 250 reči. Potrebno je odštampati ga na posebnom listu papira kao jedinstveni pasus koji daje suštinu: problema koji obrađujete, metoda koji primenjujete, rezultata i zaključaka. Sažetak treba da je jezgrovit, informativan i upotrebljiv za indeksaciju u velikim medicinskim bazama podataka. Iz tog razloga, poželjno je da sadrži neophodne numeričke podatke (rezultate istraživanja), a ne samo statističku ocenu o njihovoj

značajnosti. U sažetku ne bi trebalo koristiti skraćenice, niti citirati literaturu. Ispred sažetka na engleskom jeziku, potrebno je prevesti i naslov na engleski jezik. Ovu stranu treba označiti kao stranu 2.

Osim sažetka na engleskom jeziku, potrebno je odštampati i sažetak **na srpskom jeziku**. Sažetak na srpskom jeziku treba da je na posebnom listu papira, broj 3. Ukoliko je ceo rad pisan na engleskom jeziku, potrebno je da sadrži i sažetak na srpskom jeziku, a ispred sažetka naslov na srpskom jeziku.

**Ključne reči [keywords]** je potrebno odštampati kao poseban pasus ispod svakog sažetka, na jeziku kojim je pisan sažetak. Ne bi trebalo navoditi više od **pet generičkih pojmova** kao što je, npr.: TEHNIKE ANESTEZIJE [ANAESTHETIC TECHNIQUES], iza kojih navodite detaljni pojam kao: 'blok brahijalnog pleksusa' [brachial plexus block]. Molimo vas da koristite uobičajenu punktuaciju: zapeta (,) iza generičkog pojma; tačka-zapeta (;) iza detaljnog pojma. Ukoliko navodite više od jednog detaljnog pojma, razdvojite ih zaptetama (,).

Ukoliko niste sigurni u korektnost vaše terminologije, potražite web-adresu MedLine baze podataka: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>. Američka Nacionalna medicinska biblioteka (National Library of Medicine) formirala je **MeSH**, kontrolisani rečnik medicinskih termina koji se koristi za indeksiranje članaka uvrštenih u MedLine. MeSH omogućava konzistentnost pretraživanja medicinskih baza podataka i nalaženje informacija koje koriste različitu terminologiju za iste naučne koncepte. Kad stignete na web-stranu PubMed, potražite 'PubMed Services', potom kliknite na MeSH pretraživač (browser) i unesite sporne termine: pokazaće se hijerarhijsko grananje terminološki bliskih ključnih reči. Izdvojite termin koji najpribližnije opisuje ono što tražite. Ukoliko reč koju ste uneli nije korektan MeSH termin, biće vam ponuđeno nekoliko mogućih alternativa.

### Ostala uputstva koja se odnose na tekst

Poželjno je rukopis pisati u trećem licu, u prošlom vremenu i izbegavati pasivne oblike glagola. Izbegavati reči stranog porekla (npr. umesto reči engleskog porekla "pacijent" prikladnije je upotrebiti srpsku reč "bolesnik"), kao i zastarele nazive (npr. umesto "intenzivna nega," savremenija terminologija je "jedinica intenzivnog lečenja"). Poželjno je konsultovati lektora (za srpski i za engleski jezik).

Rukopis treba da sadrži sledeće delove: uvod, cilj, metod, rezultate, diskusiju, zaključak i literaturu (svaki naslovljen nabrojanim terminima). Naslove je potrebno formirati na sledeći način: Naslov rada: VELIKIM SLOVIMA (capitals) preko sredine stranice

Podnaslovi: **Bold italicom** uz levu marginu, neposredno iznad pasusa kojem prethodi;

**Uvod:** treba da je jasan, da ukazuje na suštinu problema. Potrebno je citirati referentnu literaturu u kojoj je problem obrađivan.

**Cilj:** treba da sadrži jasno definisan problem istraživanja.

**Metod:** opšte poznate metodološke postupke ne bi trebalo opisivati u detalje, već usmeriti potencijalnog čitaoca na referentne izvore. Ukoliko dajete nov metod ili modifikaciju postojećeg metoda istraživanja, trebalo bi metod detaljno opisati. Posebno je poželjno istaći metod korišćen u statističkoj analizi podataka.

**Rezultati:** bi trebalo da su precizni i jasni, statistički obrađeni. Rezultati merenja treba da su dati u SI jedinicama. Izuzetak se može napraviti kod rezultata merenja krvnog pritiska koji se mogu izraziti u mmHg i merenja količine hemoglobina u krvi (g dL<sup>-1</sup>) Nije poželjno koristiti tačke unutar skraćenica. Engleske skraćenice treba da odgovaraju: *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5<sup>th</sup> edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.

**Diskusija:** Rezultate treba diskutovati i uporediti sa rezultatima iz referentnih izvora. Na osnovu učinjenih poređenja treba izvesti nekoliko ključnih zaključaka.

**Zaključak:** treba da bude jasan i da proistekne iz ciljeva i rezultata istraživanja. Trebalo bi izbegavati zaključke koji ne proizilaze iz rezultata istraživanja.

### **Izjave zahvalnosti**

Potrebno je odštampati ih na sledećem numerisanom listu papira.

### **Literatura**

Spisak referentne literature trebalo bi započeti na novom listu papira. Reference treba numerisati redom kako se pojavljuju u tekstu. Potrebno je identifikovati reference u: tekstu rada, tabelama i legendama, pomoću arapskih brojeva, koristiti "superscript". Reference koje se pojavljuju samo u tabelama ili legendama vezanim za ilustracije treba numerisati shodno mestu pojavljivanja tabele/ilustracije unu-

tar teksta rada. Ukoliko se jedna referenca više puta spominje u tekstu rada, označava se istim brojem. Izbegavati korišćenje sažetaka kao referentnih izvora. *Reference se ne navode u: sažetku, cilju, metodu, rezultatima i zaključku, već samo u uvodu i diskusiji.* Ne bi trebalo kao referentne izvore koristiti neobjavljene studije i ličnu prepisku istraživača. U spisak referentne literature mogu se uključiti i radovi koji nisu još objavljeni, ali su prihvaćeni za štampu. Iza takve reference stavite oznaku: u štampi (in press).

Reference se štampaju u obliku prihvaćenom od strane američke Nacionalne medicinske biblioteke (U. S. National Library of Medicine), a koji se koristi u *Index Medicus-u*. Vankuverska pravila precizno utvrđuju redosled podataka i znake interpunkcije. U svakoj pojedinačnoj referenci treba navesti inicijale i prezimena svih autora (ukoliko ih ima šest ili manje). Ako ima više od šest autora, navedite samo prva tri, posle čega se piše *et al.* Posle imena autora navedite naslov članka, naslov časopisa (*italikom*), skraćen prema pravilima *Index Medicus-a*, godinu štampanja, redni broj godišta (the volume number), broj prve i poslednje stranice referisanog članka. Iza naslova knjige navedite mesto gde je štampana, izdavača i godinu štampanja.

Primeri:

### 1. Članak u časopisu:

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30:2769–812.

### 2. Poglavlje u knjizi:

Kalezić N, Jovanović D, Živaljević V, Gvozdenović Lj, Malenković V, Vučović D. Preoperativna evaluacija bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i bubrežnom insuficijencijom, u knjizi: *Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde)*, urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2009; 16:249–66

### 3. Knjiga:

Kalezić N. *Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitaste i nadbubrežne žlezde)*, Medicinski fakultet, Beograd, 2009.

## Prpratno pismo

Uz rukopis je potrebno priložiti izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu i izjavu potpisanu od strane svih autora da su saglasni sa štampanjem rada u dostavljenom obliku.

## Kompjuterska priprema materijala

Zajedno sa papirnim primercima vašeg rukopisa, molimo vas da nam obavezno pošaljete i elektronsku verziju - fajl urađen upotrebom nekog od standardnih tekst-procesora, na disketi, USB-u ili e-mail-om. Molimo vas da obratite pažnju na sledeće:

### • Konačna verzija vašeg rukopisa na papiru i fajl u elektronskom obliku moraju biti identični.

- Svi tekstualni delovi rada moraju biti unutar jedinstvenog fajla.

- Pokušajte da izbegnete bilo kakvo formatiranje teksta. Drugim rečima, ne bi trebalo koristiti funkciju 'style' vašeg tekst-procesora.

- Ne bi trebalo koristiti taster: 'carriage return' (enter) da bi prešli u novi red teksta, unutar jednog pasusa. Treba pustiti da tekst-procesor to sam odradi.

- Treba isključiti opciju/funkciju 'hyphenation'.

- Potrudite se da ne koristite l (malo L) umesto 1 (jedan), O (veliko o) umesto 0 (nula) ili ß (nemačko esszett) umesto ß(beta).

- Da razdvojite podatke u tabelama, koristite taster: 'tab', a ne 'space'.

- Ukoliko koristite editor tabela, proverite da se svaki podatak nalazi unutar svoje, jedinstvene ćelije. Ne bi trebalo koristiti taster: 'carriage return' unutar ćelija.

- Potrebno je naznačiti: naziv fajla/fajlova, operativni sistem (npr. MS-DOS, Mac, Windows 9x) i naziv tekst-procesora koji ste koristili (uključujući broj verzije). Molimo vas da tražene podatke napišete na nalepnici koja obeležava disketu. U nazivu fajla (elektronske verzije), bilo da šaljete elektronskom poštom ili na disketi, napisati ime prvog autora, kao i nekoliko ključnih reči koje identifikuju naslov rada.

U prpratnom pismu potrebno je naznačiti da li su korišćeni neki specijalni slovni znaci (characters).

### Izjave autora

Na posebnom listu potrebno je priložiti svojeručno potpisane izjave svih autora, po sledećem modelu:

**IZJAVA O NAMERI ŠTAMPANJA U SJAIT**

Mi dole potpisani autori, ovim putem izjavljujemo da je rad pod nazivom:

(navesti pun naziv rada)

predat na recenziju Uredništvu SJAIT s namerom da se štampa.

(odštampati puno ime i prezime autora po redosledu doprinosa u radu i iza svakog odštampanog imena ostaviti dovoljan prored za svojeručn potpis autora)

Svojim potpisima garantujemo da smo dali doprinos u izradi rada, da smo ga u celosti pročitali, da smo saglasni sa svim činjenicama navedenim u radu, da ne postoji konflikt interesa, da smo upoznati sa uslovima objavljivanja i da ih prihvatamo. Pravo na preštampavanje članka pripada isključivo izdavaču časopisa SJAIT.

### Korekture i autorski primerci

Nakon prihvatanja da se članak objavi, rukopis se mora pripremiti za štampu. Autor-korespondent će primiti prvi otisak ("prelom") članka radi ispravki. Trudite se da identifikujete sve postojeće greške i ispravite ih. Izdavač će obezbediti po jedan besplatan primerak autoru svakog članka. Preko tog broja primerci se mogu naručiti po ceni koja će biti poznata u trenutku korekture prvog otiska.

### Pretplata na časopis

Na sednici Predsedništva UAIS, osnivača i vlasnika časopisa SJAIT, odlučeno je da se formira maloprodajna cena časopisa. Uбудuće se časopis može nabaviti po ceni od 300 dinara, za pojedinačni dvobroj. Godišnja pretplata (za sva 4 dvobroja), po ceni od 1000 dinara, može se izvršiti na sledeći račun:

**205-187081-87**

Za bliže informacije u vezi pretplate na časopis, možete se obratiti na adresu Uredništva (videti u „Impresum”-u) ili tehničkom uredniku (na telefon +381 65 507 508 1).



## Instructions for authors

“*Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*”- *SJAIT*- is the journal publishing scientific and specialized articles on theoretical and clinical aspects of anaesthesiology, intensive care medicine, resuscitation and pain therapy. Furthermore, the journal publishes articles on scientific disciplines, such as: clinical pharmacology, clinical pathophysiology and/or forensic medicine, all of them related to the problems of anaesthesia, resuscitation, intensive care medicine and pain therapy. All manuscripts are being reviewed, and after final acceptance being classified to the following categories:

- 1.analysis of philosophical, ethical, or social aspects of the anaesthesia and intensive therapy practice;
- 2.critical review;
- 3.original research;
- 4.original clinical observation (accompanied by analysis and discussion);
- 5.description of evaluation of methods or procedures;
- 6.case report (with discussion).
- 7.report from domestic and foreign congresses and meetings
- 8.research dealing with history of medicine

There are also different reports and news, book reviews, reports on activities of domestic and international associations of anaesthesiologists and other related organizations, letters to the editor, and informations about innovations in the field of anaesthesia and intensive therapy.

Please prepare manuscripts for publication according to the following notes and sent to: **Prof. dr Nevena Kalezić, MD, PhD, Editor, SJAIT, Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia, 2 Pasterova st., 11000 BELGRADE, Serbia, or: Doc. dr Radmilo Janković, Deputy Editor in Chief, Center for anesthesiology, Clinical Center Niš. E-mail: casopis.anestezija@gmail.com. Tel: +381 66 83 00 877**

Much editorial time will be saved (and your paper will get into print sooner) if you adhere to this guide, and prepare your manuscript according to what follows. From experience, we know there are some aspects of preparation that authors tend to overlook.

Manuscripts that do not satisfy the proposed criteria will be returned to the corresponding authors for adaptation according to reviewers' suggestions. Final acceptance for publishing will be made by the Editorial Board.

### *Editorial policy*

All material submitted for publication is assumed to be submitted exclusively to the *SJAIT* unless otherwise stated. All material received will be acknowledged. It is a condition of acceptance for publication that copyright becomes vested in the journal and permission to republish must be obtained from the publishers. Manuscripts are not returned. If your paper is rejected it will not be returned, too. We will keep it on file for 3 months and then destroy it. However, any original drawings and photographs will be returned only if you ask us within this time limit. Papers based on clinical investigation must conform to ethical standards as set out in the Declaration of Helsinki. Information or illustrations must not permit identification of patients, and the patients' written consent must be sought for any photograph. Reports describing data obtained from experiments performed in animals must clearly indicate that humane standards were adhered to. The manuscripts will be examined firstly by a technical editor. If there are some technical errors (failure to comply with the instructions for authors) it will be send to correspondent back in order to correct the omissions. The editor in chief will examine the technically corrected manuscripts only if their topic is acceptable for editorial policy and theirs language and style are understandable. If the manuscript does not meet the basic criteria, it will be rejected before (without) being examined by reviewers. The editor retains the right to shorten material accepted for publication. This may include sub-editing the text for style.

Papers will be refereed by two anonymous reviewers. The first page of the manuscript which is consisted of the names of the authors and the institutions should not be submitted to reviewers, so the assessment will be double blind. The reviewers will be decided by the editorial board. If there is a

need the manuscripts may be assessed statistically before acceptance. Priority and time of publication of accepted material will be decided by the editor.

Illustrations and other material obtained from other sources must be acknowledged and permission for reproduction must be obtained from the editor and publisher. All submissions must be accompanied by a letter, signed by all the authors which states that all the undersigned have contributed to the paper and are familiar with the contents of the final draft. The letter should also state whether any author has any conflict of interest, for example if an author is a paid consultant for a pharmaceutical company involved in the submission, or otherwise having an interest. If there is a conflict of interest, the Journal may need a statement to be made when the paper is published.

Number of authors, co-authors and associates per article, has been limited to six (6). If it is a multi-centre study than number of authors may exceed six. The first author or a project leader should explain the contribution of each author if the article contains more than six authors.

## **General instructions**

### **Manuscripts**

Send two copies of each manuscript, including enclosures. Manuscripts should be prepared in accordance with 'Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals' (British Medical Journal 1991; **302**: 338-341; or web site of The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE): <http://www.icmje.org>). Paper size should be A4.

We recommend you to keep one copy for reference and checking of proofs. You should type double-spaced on one side of the paper with a 3.5 cm (1.5 in) margin on the left side of the sheet, and 2.5 cm (1 in) margins top, bottom and right. Do not right-align; leave a ragged right edge. You should leave a blank line between paragraphs, and should not indent the first line of paragraphs. Review articles and original papers should not exceed 5 000 words, case report 2 000 words, research dealing with history of medicine 3 000 and other articles 1000 words, including all enclosures.

Drugs should be given their official (not proprietary) names and the source of any new or experimental preparation should be given. **Abbreviations**

**should be avoided in the text whenever possible** (but see illustrations, below). If abbreviations are unavoidable, they must be spelt out when first used in the text.

- **Attachments**

Number of attachments (illustrations, tables and graphics) should not exceed 5, except in special occasions (for example: if it is a new technique which is needed to be illustrated etc.). Each attachment should be numbered in order and contain a clear heading on the top and the legend (the explanation of abbreviation) or explanation of the contents of attachments on the bottom.

- **Illustrations**

They should be numbered in order with arabic numerals (1, 2, 3...), and place in the text indicated. Most illustrations are prepared using computer graphics software. If you do this, ensure that the lines on the diagram are thick enough to bear reduction for printing. If you do not use a computer, line drawings should be in black Indian ink on heavy white paper or card with any labelling on a separate sheet. Line drawings may also be presented as black and white photographic prints. "*Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*" does not publish colour figures.

If the illustration is on card or photographic paper, paste a label on the back of each illustration and write on it in pencil: a mark for the top of each illustration, its number in order of appearance, and the first author's name. You should not staple, clip or write heavily on the back. If necessary, protect for mailing. It may be best to pack illustrations with a piece of card in a separate smaller envelope inside the main envelope. There must be a legend for each illustration. The legend must describe the illustration fully, giving the meaning of all symbols, error bars, and abbreviations. (Abbreviations are permitted on illustrations.) The legends should be grouped and numbered on pages at the end of the manuscript. Put all the legends on a separate sheet of paper.

- **Tables**

Tables are numbered in order with Arabic numerals (1, 2, 3...) consecutively in order of appearance. Each must be on a separate sheet of paper and must have a caption above the tabular material. There should be a title centered above the table and explanatory note below. Use double-spacing throughout. Do not number pages containing tables. Ta-

bles should not be submitted as photographs. Place of tables in the text should be indicated.

- **Text**

The manuscript should normally consist of the following sections in order: title page, summary, text, acknowledgements, references, tables, legends for figures. Number the pages consecutively, beginning with the title page, up to and including the pages for the references. You should put the page number in the upper right-hand corner of each page.

- **The title page**

Paginate the title page as page 1 of the manuscript. The title should be short and clear. You should type the main title in capitals across the centre of the page, and suggest a subsidiary running title which will appear on the upper margin of the odd pages of your article. For example: 'The incidence of difficult intubations in patients undergoing the thyroidectomy because of hypothyroidism in period of 2000-2010: experience of the Center for endocrine surgery, Clinical Center of Serbia (Difficult intubations in thyroidectomy).'

Beneath the title, type IN CAPITALS the names and surnames of authors. You should not give degrees or designations. Beneath the names of authors you should type the names of their institutions of origin. The institution should be numbered by ordinary numbers and referenced to the names of authors (in the superscript). Where authors' present addresses differ from those at which their work was carried out, these should be given as a footnote and referenced to the appropriate place in the authors' list. If the authors are teachers or associates in the School of Medicine (or other faculty), please type the names of both institutions. For example: Nevena Kalezić<sup>1,2</sup>, Dušica Simić<sup>1,3</sup> and Radmilo Jančević<sup>4,5</sup>

1.School of Medicine, University in Belgrade

2.Center for anaesthesiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

3.Department of anaesthesiology in the Children University Clinic, Belgrade

4.School of Medicine, University in Nis

5.Center for anaesthesiology, Clinical Center Nis

You should put the name and address, the e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author in the top left-hand corner of the title page. All proofs and other correspondence will

be sent to this author.

- **Summary**

The summary in English, which will be printed at the beginning of the paper, should normally not be more than 250 words. Type it on a separate sheet in the form of a single paragraph which gives a succinct account of the problem, the methods, results and conclusions.

It should be usable as it stands by abstracting journals. Because of this it should contain some numerical data (if appropriate), not just statistical statements, and it should not contain abbreviations or references. This page should be paginated as page 2.

Apart from the summary in English, you should print the summary in Serbian as well. A short summary in the Serbian language should be typed on the separate page 3, beginning with the Serbian title. If the whole manuscript is written in the English language, you should print the additional summary and the title above in the Serbian language.

**Keywords** are listed as a separate paragraph at the end of the summary. These must include up to five generic titles such as: ANAESTHETIC TECHNIQUES, followed by the details such as 'brachial plexus block'. Note punctuation: a comma (,) follows the generic title; a semicolon (;) follows the list of detail terms. If more than one detail, separate each with a comma (,).

If you do not know the correct keywords use the PubMed web browser (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>). **MeSH** is the National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles in PubMed. MeSH terminology provides a consistent way to retrieve information that may use different terminology for the same concepts. In this browser, under 'PubMed Services' click on MeSH browser and enter likely words: a hierarchical tree of keywords will be displayed and you should use the relevant parts of it. If the word you entered is not a correct MeSH term you will be offered alternatives to explore.

- **Remainder of text**

The manuscript should be written in the third person and passive tense avoided. We recommend to you that your manuscript be text proved for the English language and the Serbian language. Introduction, Aim, Methods, Results, Discussion, Conclusion and Literature (all headed as such) follow in sequence. The headings should be printed on following way:

**Title:** CAPITALS typed across the centre of the page;

**Subtitle:** Bold italic typed to the left-hand side of the page above the paragraph which they precede;

**Introduction:** should be clear, pointing to the essence of the problem of the study. References related to the problem discussed in manuscript should be cited.

**Aim:** should consist of clearly define problem of the study

**Methods:** widely known methods should not be described in detail, but only references indicated. If the article deals with a new or modified method, full description should follow. Methods used in statistical analyses should be indicated.

**Results:** should be precise and clear, statistically processed. Scientific measurements should be given in SI units. Blood pressure, however, may be expressed in mmHg and haemoglobin as g dL<sup>-1</sup> (note there is no full stop, i.e. g.dL<sup>-1</sup> is incorrect). Full stops should not be used after contractions or abbreviations. Abbreviations should conform to *Units, Symbols, and Abbreviations. A Guide for Biological and Medical Editors and Authors*, 5th edition (1994), Royal Society of Medicine Press, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, England, U.K.

**Discussion:** Results should be discussed and compared to reference results. Conclusion should be drawn on the basis of these comparisons.

**Conclusion:** should be derived from the aim of the study. You should avoid conclusions which do not derive from the results of your study.

#### **Acknowledgements**

You should type them on a separate, paginated, sheet.

#### **References**

Start a new sheet. Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends by Arabic numerals, enclosed in square brackets on the line (not superscript). References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or illustration. If one reference is cited several times in the text, the same number is indicated in parentheses. Use the form of reference adopted by the U. S. National Library of Medicine and used in *Index Medicus*. If in doubt, look up the reference list of a recent paper published in any of recognized

journals covered by *Index Medicus*.

Avoid using abstracts as references except those published in a recognized journal. Unpublished observations and personal communications should not be used as references, although references to written (not verbal) communications may be inserted (in parentheses) in the text. Manuscripts that have been accepted but not yet published should be included in the list, followed by (in press). Information from manuscripts not yet accepted may be cited only in the text as (unpublished observations). Authors should verify references against the original documents before submitting the article.

Vancouver rules precisely determine the order of data and punctuation marks. In the full list of references give the names and initials of all authors (unless there are more than six, when only the first three are given followed by *et al.*). The authors' names are followed by the title of the article: the title of the journal (in italics) abbreviated according to the style of *Index Medicus*: the year of publication: the volume number (in bold type): the first and last page numbers. Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher and the year.

#### *Examples:*

##### *1. Journals:*

Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30:2769–812.

##### *2. Book chapter:*

Maisch B, Ristic AD, Funck R, et al. Dilated cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Single PK, Dixon IMC, Kirshenbaum LA, Dhalla NS, editors. *Cardiac Remodeling and Failure*. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.35-65.

##### *3. Book:*

Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc editors. *Pericardiology: Contemporary Answers to Continuing Chall-*

enges. Beograd: Nauka; 2000.

### ***Following letter***

With your manuscript you should attach the announcement that your research is not to be published in another journals and the announcement signed by all authors that they agree with the study contents.

### ***Electronic submission***

We need a word-processed file of your manuscript submitted with the paper copy. Please ensure the following.

- **The final version of the hard copy and the file on disk must be exactly the same.**
- All text parts of the paper must be in a single file.
- Use as little formatting as possible within the text, i.e. avoid the 'style' functions of your word-processor.
- Do not use the carriage return (enter) at the end of lines within a paragraph.
- Turn the hyphenation option off.
- Take care not to use l (lower case L) for 1 (one), O (capital letter o) for 0 (zero) or ß (German esszett) for β (beta).
- To separate items in tables, use a tab, not spaces.
- If you use a table editor function, ensure that each item is contained within a unique cell, i.e. do not use carriage returns within cells.
- We need to know: the disk filename(s), the operating system (e.g. MS-DOS, Mac, Windows 9x), and the word-processing software (including version number). These should be written on the disk label, along with the first author's name, and a couple of identifying words from the title of the paper.

In a covering note, specify any special characters used to represent non-keyboard characters.

### ***Announcement***

With your manuscript you should attach the announcement signed by all authors and written on following way:

Announcement of publishing in the SJAIT

We give the announcement that the manuscript untitled: (print the full title of the manuscript) is submitted to Editor Board of the SJAIT for review and with the intention to be published.

(Print the full name and surname of each authors in order of contributions and leave the space for signature).

By our signature we prove that we made contributions to this manuscript, that we read it,

that we agree with all facts, that there was no conflict of interest, that we are familiar with the publishing conditions and that we accept it. Right to reprint the manuscript belong exclusively to publisher of the SJAIT.

### ***Proofs and reprints***

After acceptance of an article, the manuscript will be prepared for press. The corresponding author will receive first proofs for correction. Proof corrections should be kept to a minimum. The publisher will supply one (1) offprint of each paper, per author, free of charge. Further offprints may be ordered at extra cost at the time of proof correction on the order form supplied.

### **How to subscribe to the magazine?**

At the session of the Presidency SAAI, founder and owner of the magazine SJAIT, it was decided to establish a retail price of the magazine. In the future, the magazine can be purchased at the price of 300 RSD for a single double issue. Annual subscription (for all 4 double issues) at the price of 1,000 RSD, can be made to the following account:

**205-187081-87**

For any further information, regarding subscription to the magazine, contact the Editorial board (see "Legal"-note), or technical editor (at +381 65 507 508 1).





CIP - Каталогизacija y publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616(497.11)

SERBIAN Journal of Anesthesia and  
Intensive Therapy : official Journal of  
Serbian Association of Anesthesiologists and  
Intensivists = Srpski časopis Anestezija i  
intenzivna terapija : časopis Udruženja  
anesteziologa i intenzivista Srbije / glavni  
i odgovorni urednik Nevena Kalezić. - God.  
33, br. 3/4 (2011)- . - Beograd  
(Crnotravska 17) : Udruženje anesteziologa i  
intenzivista Srbije, 2011- (Lajkovac :  
La-pressing). - 30 cm

Tromesečno. - Je nastavak: Anestezija i  
intenzivna terapija = ISSN 1451-5253  
ISSN 2217-7744 = Serbian Journal of  
Anesthesia and Intensive Therapy  
COBISS.SR-ID 187988748