

# A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

---

Dr. Végh Tamás PhD, egyetemi adjunktus.

Debreceni Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék

email: [veghdr@gmail.com](mailto:veghdr@gmail.com)

## Tartalom

- I. A COVID-19 betegség
  - a. A légzőszervrendszer szövettani felépítése
  - b. A SARS-CoV2 vírus replikációja a II-es típusú pneumocitákban
  - c. A SARS-CoV2 vírus okozta ARDS pathomechanizmusa
  - d. Általános kezelési lehetőségek
- II. Lélegeztetés SARS-CoV2 vírus okozta vírusos pneumoniában és ARDS -ben
  - a. Kezdeti gépbeállítások
  - b. Lélegeztetés vírusos pneumonia esetén
  - c. Lélegeztetés SARS-CoV2 vírus okozta ARDS-ben
  - d. Közös pontok mindkét típusú légzési elégtelenség kezelése során
    - i. Célok
    - ii. Leszoktatás
- III. Összefoglalás
- IV. Amit az APRV lélegeztetéséről tudni érdemes
- V. Irodalomjegyzék

## I. A COVID-19 betegség

2019 decemberében egy új típusú pneumonia járvány kitöréséről számoltak be a kínai Wuhan városából, melynek kórokozója egy új koronavírus volt. A kezdetben állatról emberre terjedő betegség később emberről emberre is terjedt, világjárványt okozva. A vírus okozta betegség (COVID–19) a tünetmentestől az enyhe tünetekkel járón keresztül a súlyos, légzési elégtelenséggel, intenzív osztályos ellátást igénylő spektrumon keresztül változatos formában megjelenhet. Ez utóbbi betegcsoport ellátása jelentős terhet ró az egészségügyre. Ezen összefoglaló célja az intenzív ellátást és légzéstámogatást/gépi lélegeztetést igénylő betegek ellátásának gyakorlati aspektusait hivatott bemutatni.

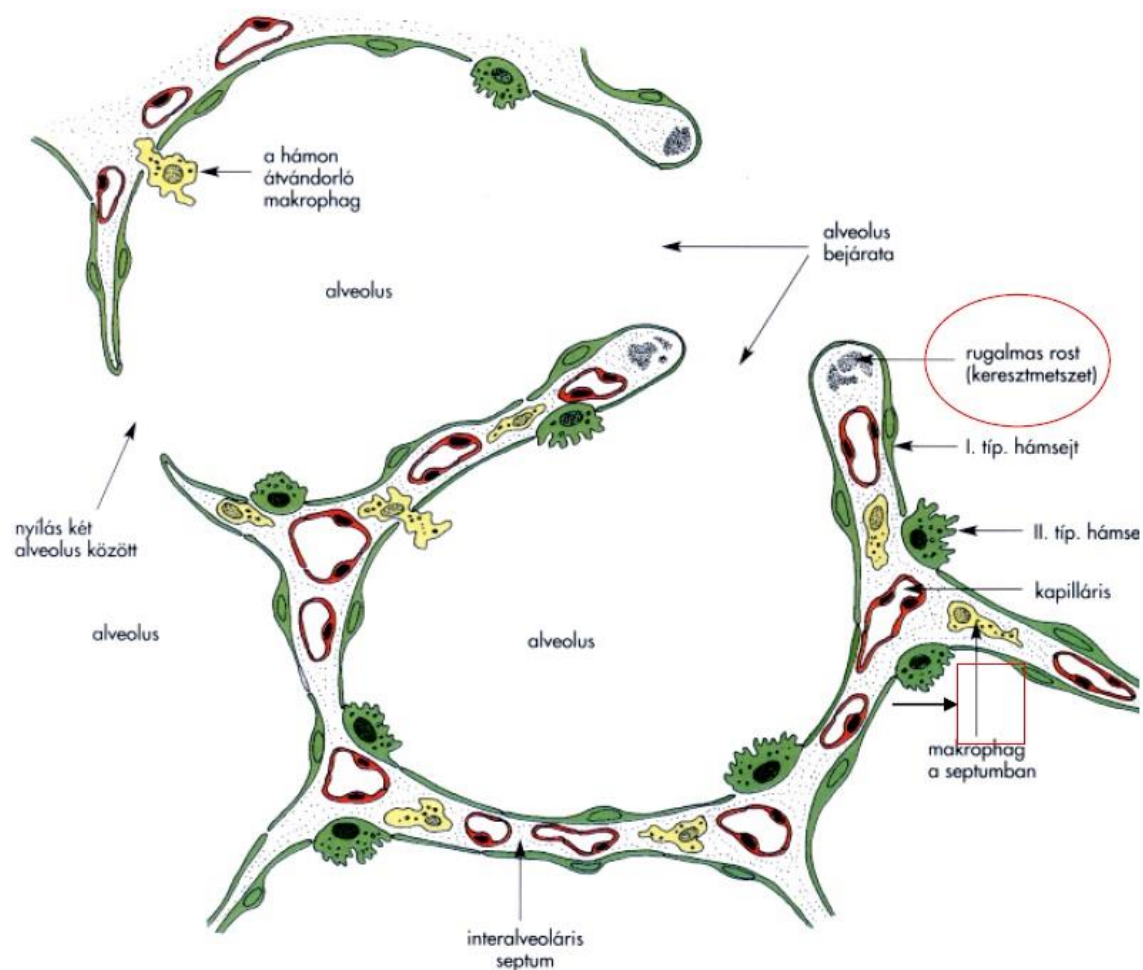
### a. A légzőszervrendszer szövettani felépítése

A tracheát és a bronchusokat csillószőrös hengerhám borítja. A hengerhámsejtek között kehelysejtek helyezkednek el, melyek plazmája nyákkal töltött (a hengerhámsejtek és kehelysejtek aránya 6:1). A hám ezen felül tartalmaz még bazális sejteket, melyek a henger hámsejtek és a kehelysejtek előalakjai, illetve neuroendokrin sejteket.

A bronchiolusokat úgynevezett Clara-sejtek fedik. Ezek nem csillószőrös köb- illetve hengerhám sejtek.

Az alveolusok falát I-es és II-es típusú pneumociták fedi (**1. ábra**). Az I-es típusúak laposak és a gázcseréért felelnek. Ezzel szemben a II-es típusú pneumociták lekerekítettek vagy kuboidális alakúak és fő feladatuk a surface active agent, röviden surfactant termelése. A surfactant a felületi feszültség csökkentése révén segíti az alveolusok nyitvatartását.

Az alveolusok falában mindezek mellett makrofágok is találhatóak.



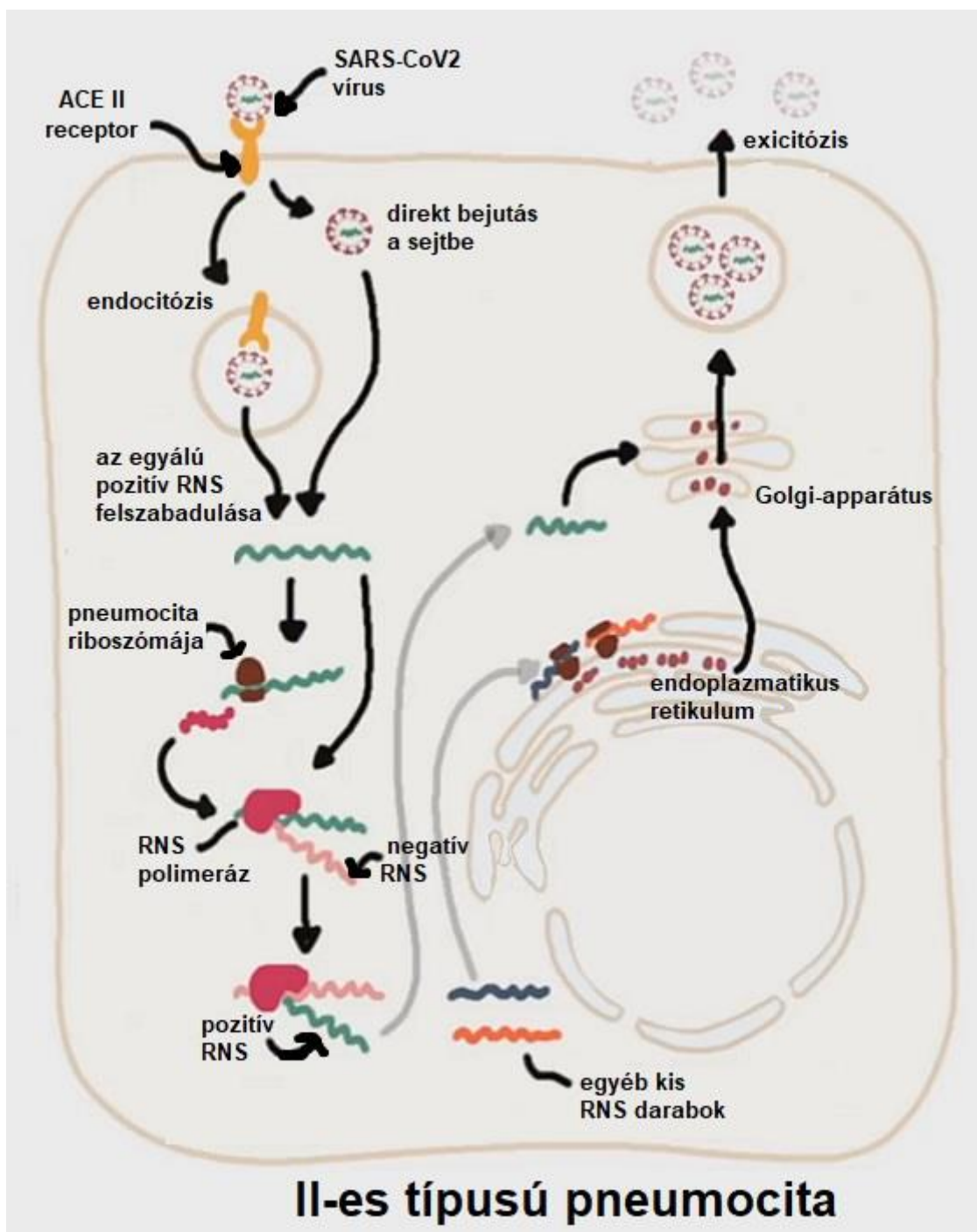
1. ábra: Az alveolusok szövettani felépítése

Miért fontos ezek ismerete? Mert a SARS-CoV2 vírus a II-es típusú pneumocitákon található angiotenzin konvertáló enzim 2 (ACE2) receptoraihoz kapcsolódik. Ez az enzim végzi el az angiotenzin I konvertálását angiotenzin II-vé.

### b. A SARS-CoV2 vírus replikációja a II-es típusú pneumocitákban

Miután a SARS-CoV2 vírus kötődött az ACE2 receptorhoz, endocitózissal kerül be a sejtbe (emellett direkt módon is bejuthat) (2. ábra). A sejtbe bekerülő vírus lipidburka felhasad és a vírus örökítő anyaga, az RNS a sejt plazmájába kerül. Ez az egyszálú pozitív RNS a gazdasejt riboszómáinak segítségével RNS polimeráz enzimeket hoz létre, melyek az eredeti, pozitív RNS olvasásával negatív RNS-eket hoznak létre. A negatív RNS-ek a riboszómák által létrehozott RNS polimerázokkal újabb pozitív RNS-eket hoznak létre. Ezek az újabb RNS-ek elvándorolnak az endoplazmatikus retikulumokhoz (ER), majd a rajtuk lévő riboszómák segítségével létrehozzák a vírus

többi alkotórészeit, melyeket aztán az endoplazmatikus retikulum a Golgi-apparátusba transzportál. Itt az új RNS-ekből és az ER-ban létrehozott alkotórészekből újabb vírusok jönnek létre, melyek excitózással ürülnek ki a sejtől.



2. ábra: A vírus replikációja a II-es típusú pneumocitákban

### c. A SARS-CoV2 vírus okozta ARDS pathomechanizmusa

Ez a vírusreplikáció azonban károsítja és elpusztítja az alveoláris sejteket és gyulladással válaszreakcióhoz vezet (**3. ábra**).

A károsodott alveoláris sejtek interferonokat, citokineket szabadítanak fel, melyeknek az a szerepe, hogy a szomszédos, nem fertőzött sejtek vírus elleni védekezését fokozzák. Az alveoláris makrofágok észlelik ezeket a gyulladással kapcsolatos mediátorokat és újabb gyulladással kapcsolatos faktorokat szabadítanak fel (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , egyéb kemokinek). Ezek a gyulladással kapcsolatos mediátorok ingerlik az alveolusok és bronchiolusok falában lévő idegvégződéseket, kiváltva ezzel a köhögési reflexet. Ezért a **száraz köhögés** az egyik alapvető és első tünet COVID-19 fertőzésben.

A TNF $\alpha$  és az IL-1 proinflammatorikus citokinek, melyek a fokozott vaszkuláris permeabilitásért felelnek, valamint fokozzák az adhéziós molekulák expresszióját. Az IL-8 további keringő neutrofilek, a többi kemokinek a monociták beáramlását teszik lehetővé, majd a sejtek a felszaporodott adhéziós molekulákhoz tapadnak. A fokozott vaszkuláris permeabilitás lehetővé teszi, hogy a folyadék az intravaszkuláris térből az intersticiális térbe és az alveolusokba áramoljon, ezzel intersticiális és tüdőödémát hoz létre. Ez pedig **diszpnoé**hoz és az **oxigenizáció romlásához** vezet.

A felszaporodó makrofágok és neutrofilek a vér **emelkedett fehérvérsejt számához** járulnak hozzá.

A neutrofilek a vírus megkötése, ártalmatlanítása során olyan anyagokat (pl reaktív oxigén szabadgyökök) szabadítanak fel, melyek a környező sejteket, szöveteket is károsítják. A vírus és a neutrofilek által termelt citokinek a II-es típusú pneumocitákat is károsítják és elpusztítják. Ez pedig a surfactant termelés jelentős csökkenéséhez vezet. A csökkent surfactant termelés pedig az alveolusok összeesését eredményezi, ami pedig az oxigenizáció további romlásához vezet. Ráadásul a pusztuló alveoláris sejtek és makrofágok újabb gyulladással kapcsolatos mediátorokat (leukotriének, prosztaglandinokat) szabadítanak fel. Ezek pedig – főleg a leukotriének – **bronchokonstriktort** okoznak, ami tovább rontja a légzés hatékonyságát és az oxigenizációt. A prosztaglandinok, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 pedig a **láz** kialakulásáért felelősek.

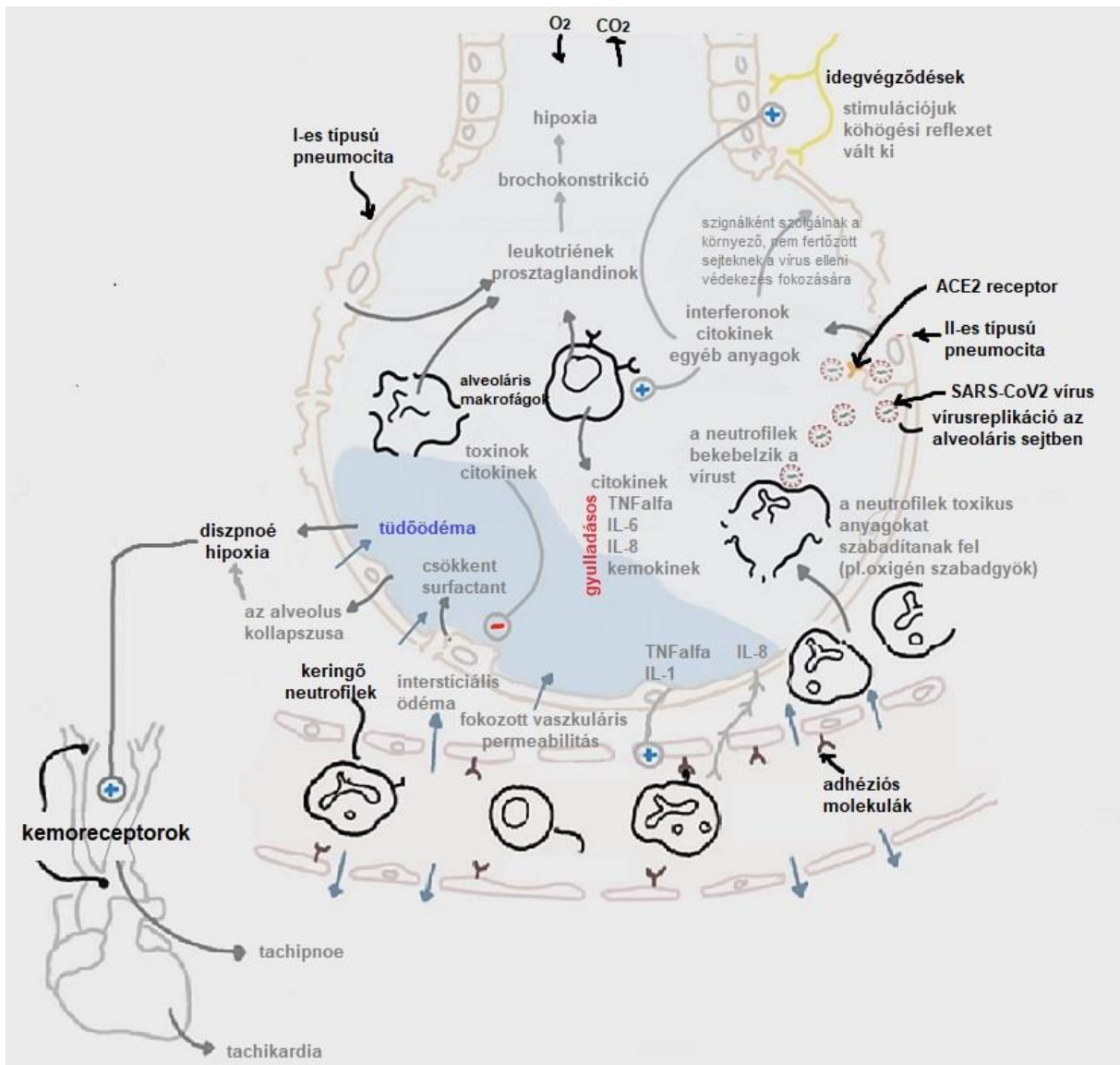
A vér oxigén szintjének csökkenése stimulálja az aortaívben, carotisokban és az agyban lévő kemoreceptorokat. Ezen receptorok stimulációja pedig aktiválja az agy kardiopulmonális rendszert szabályozó területeit. A légzési frekvencia nő, hogy a tüdő

## A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020

az emelkedett percventilációval próbálja meg a megfelelő oxigenizációt biztosítani. A szívfrekvencia is emelkedni fog, hogy az emelkedett perctérfogat által próbálja a szív több oxigénben szegény vér szállításával több oxigénhez juttassa a szerveket, szöveteket. Ez a magyarázata, hogy a COVID-19 fertőzött betegek **tachipnoésak** és **tachikardak**.

A felszaporodott IL-6 a májban fokozza az akut fázis fehérjék termelődését, mely a laboratóriumi leletekben **emelkedett CRP, fibrinogén** és hepcionin szintben jelentkezik.



3. ábra: A SARS-CoV2 vírus okozta ARDS pathomechanizmusa

#### d. Általános kezelési lehetőségek

A fenti patofiziológiai folyamatok megértése segíthet bennünket az alapvető kezelési módszerek, gyógyszerek megválasztásában.

A **remdesivir** az RNS replikációját gátolja meg.

A **chloroquin** gátolja a vírus bejutását a sejtbe a sejtfelszíni receptorhoz való kötődés megakadályozásával úgy, hogy a sejtfelszíni receptor (ACE2) glikolizációjának gátlásával megakadályozza a vírus kötődését a receptorhoz, ezáltal a vírus endocitózissal való bejutását akadályozza meg. Emellett gátolja vírus replikáció korai szakaszát a pH-dependens endoszóma-mediált vírus belépés megzavarásával, megakadályozza a vírus proteinek poszttranszlációs modifikációját, befolyásolja a vírus proteinek érési folyamatát és a vírus antigén dendritikus sejtek általi felismerését is.

A **lopinavir/ritonavir** a vírus alkotórészeit előállító fehérjeszintézist gátolja. A lopinavir és a ritonavir proteázgátlók: gátolják a replikációban szerepet játszó proteáz nevű enzim aktivitását. Az enzim gátlása következtében a vírus nem tud megfelelően szaporodni, így lelassul a fertőzés terjedése. A lopinavir biztosítja az aktivitást, míg a ritonavirt „hatásfokozóként” alkalmazzák, amely lassítja a lopinavir májban történő lebomlását. Ez növeli a lopinavir vérszintjét, ami lehetővé teszi, hogy ugyanaz az antivirális hatás kisebb lopinavir adaggal is elérhető legyen

A **tocilizumab** egy IL-6 receptorblokkoló monoklonális antitest. Mint azt a korábbiakban említettük, a II-es típusú pneumocitákból felszaporodó vírusok odvanonzzák a makrofágokat, melyekből IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 szabadul fel. Ez utóbbi fokozza a kapillárisok permeabilitását és odavonzza a neutrofileket. A neutrofilek a kapillárisok résein keresztül bejutnak az alveolusokba, ott többek között rekatív szabadgyököket szabadítanak fel, melyek nemcsak a vírusokat, de a környező sejteket, szöveteket is elpusztítják, károsítják. A tocilizumab tehát a felszaporodó IL-6 receptorhoz való kötődését akadályozza meg, ezáltal csökkentve annak káros hatásait, megakasztva a fent leírt kaszkádot.

## II. Lélegeztetés SARS-CoV2 vírus okozta vírusos pneumoniában és ARDS – ben

### a. Kezdeti gépbeállítások

Mint azt a korábbiakból kiderült, a SARS-CoV2 okozta COVID-19 betegség eltérő súlyossági fokozatban jelenhet meg az egyes betegekben. A fertőzöttek egy részében súlyos hipoxia, légzési elégtelenség, ARDS alakulhat ki. Ezeknél a betegeknél endotracheális intubációra és gépi lélegeztetésre lehet szükség. (A légútbiztosítás folyamatának leírása nem képezi ezen jegyzet tárgyát.)

Az intubációt követően célszerű a beteget térfogat kontrollált módban lélegeztetni, hiszen az intubációhoz használt szedatívumok és izomrelaxáns (rocuronium) miatt a betegnek nincs spontán légzése. A **4. ábra** a különböző lélegeztetési módokat foglalja össze tömören. Az egyes lélegeztetési módok elnevezése a különböző típusú lélegeztető gépek esetén eltérő lehet, de a működés elv ugyanaz.



# A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020

Lélegeztetési mód	Leírás	Előnyök	Hátrányok	Főbb beállítások/példák	Monitorozandó paraméterek
<b>VC</b> térfogat kontrollált	Minden egyes légvétel (a kötelezően beállított és a beteg által triggerelt) a beállított <b>térfogatnak</b> megfelelően ugyanakkora (T <sub>v</sub> ). T- idő/nyomás/áramlás, C – térfogat, L -térfogat	Kiváló általános célú mód; biztosítja a minimális percventilláció elérését; Alkalmas a tüdőprotetív lélegeztetésre (LPV)	Felügyeletet igényel az esetlegesen magas nyomások, így a barotrauma elkerülése miatt.	RR, TV, PEEP, FiO <sub>2</sub> 12/perc, 450 ml, 10 vízcsm, 60%  RR: légzésszám, T <sub>v</sub> : légzési térfogat	Nyomások (Pcsúcs, Pplat)
<b>SIMV</b> kötelező gépi légvételekkel kombinált, szinkronizált spontán légzés	Leadja a kötelezően beállított, fix térfogatú légvételeket, de a beteg nem triggerelhet (a beteg légvételei nem azonosak a gép által leadottakkal) nyomás kontrollált módban is alkalmazható. T-idő, C- térfogat, L-térfogat	Csúskló betegek számára alkalmas lehet az alkalmazódás elkerülése miatt.	Ritkán használt, nem effektív a leszoktatásban, gyakran kellemetlennek találják a betegek.	RR, T <sub>v</sub> , PEEP, FiO <sub>2</sub> 12/perc, 450 ml, 10 vízcsm, 60%	Nyomás (Pcsúcs, Pplat)
<b>PRVC</b> Nyomás szabályozott térfogat kontrollált	Hibrid nyomáskontrollált mód, amely dinamikusan változtatja a belégzési nyomást a kívánt légzési térfogatnak megfelelően. T- idő/nyomás/áramlás, C – térfogat, L -térfogat	Garantálja a nyomás kontrolláltan végzi a lélegeztetést (pl. alacsony a VILI kockázata), ez valószínűleg komfortosabb a betegnek.	Azon betegeknek, akik kevésbé küzdenek (magas légzési munka), valószínűleg kevesebb támogatást nyújt.	RR, T <sub>v</sub> , T <sub>i</sub> , Risetime, P <sub>max</sub> , PEEP, FiO <sub>2</sub> 12/perc, 450 ml, 0.9 sec, 10 vízcsm, 60% P <sub>max</sub> -maximum nyomás	Nyomás és térfogat
<b>PC</b> nyomás kontrollált	Minden egyes légvétel (a kötelezően beállított és a beteg által triggerelt) a beállított nyomásnak (IP) és időnek (Ti) megfelelően jön létre. T- idő/nyomás/áramlás, C – térfogat, L -nyomás	Tökéletes a nyomás limitálására, egyes betegeknek sokkal komfortosabb lehet, alkalmazható tüdőprotetív lélegeztetésre. (LPV)	Felügyeletet igényel a volutrauma és a hypoventilláció elkerülése miatt.	RR, IP, T <sub>i</sub> , Risetime, PEEP, FiO <sub>2</sub> 12/perc, 25 vízcsm, 0,9 sec, 0,15 sec, 8 vízcsm, 60% IP- belégzési nyomás, T <sub>i</sub> - belégzési idő	Térfogatok (T <sub>v</sub> , MV)
<b>APRV</b> Airway pressure release ventilation	Lélegeztetés 2 nyomászinten. Phigh: megemelt alap légúti nyomás, a lélegeztetés magas nyomású fázisa hossza: Thigh A magas nyomás fázisa a légzési ciklus 80 – 95%-a, ezalatt a tüdő felfűt állapotban van. Plow: a magas nyomású szintről erre a szintre leejtett nyomás, a levezetés alacsony nyomású fázisa – hossza: Tlow A spontán légzés megengedett a teljes légzési ciklus alatt. T-idő, C-idő, L-nyomás	Tökéletes ARDS betegeknek, akik spontán lélegeznek (nem relaxált beteg), fokozhatja a komfortérzést és az oxigenizációt (de nem befolyásolja a mortalitást).	Komplex mód/beállítás; VILI rizikója fennáll, amennyiben a beállítások nem megfelelőek, értelmetlen, ha a beteg relaxálva van.	T <sub>magas</sub> , T <sub>alacsony</sub> , P <sub>magas</sub> , P <sub>alacsony</sub> , FiO <sub>2</sub> 5,5 sec, 0,5 sec, 25 vízcsm, 0 vízcsm, 60 % T <sub>magas/alacsony</sub> -idő magas/alacsony; P <sub>magas/alacsony</sub> – nyomás magas/alacsony, P <sub>alacsony</sub> =PEEP	Térfogat és gázcsere PaCO <sub>2</sub> /EtCO <sub>2</sub>
<b>PS</b> Nyomás támogatott	Minden légvételt a beteg indít, a légzést kizárólag a beteg által irányítja (nincs háttérrekvencia) T – nyomás/áramlás, C-áramlás, L-nyomás)	Ideális leszoktató mód, ez a legkomfortosabb, mert engedi a beteget, hogy a lélegeztetést irányítsa	Nem garantálja a frekvenciát, felügyelet szükséges a megfelelő légzés biztosításához	PS, PEEP, FiO <sub>2</sub> +10 vízcsm, +5 vízcsm, 40% A PS legyen nagyobb mint a PEEP (a tíz több mint az öt) PIP=15 Hgmm.	Térfogatok (T <sub>v</sub> , MV)

## 4. ábra: A különböző lélegeztetési módok összefoglalása.

A lélegeztetési módok alapvetően két nagy csoportba oszthatók: **térfogat** és **nyomás** kontrollált módok. Minden lélegeztetési módnak van három sajátos jellemzője:

- Trigger (T) – mi indítja be a légvételt?
- Ciklus (C) – mi fejezi be/terminálja a légvételt?
- Limit (L) – mi szakítja félbe a légvételt?

Az egyes lélegeztetési módok elnevezése a különböző típusú lélegeztetőgépek esetén eltérő lehet, de a működés elv ugyanaz (a teljesség igénye nélkül: **térfogat** vezérelt

## A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020

mód: Hamilton G5, Galileo: SCMV; Evita XL: IPPV, VC-CMV; GE: VCV; Maquet ServoVC; Mindray: V-A/C) (*nyomás* vezérelt mód: Hamilton G5, Galileo: PCMV; Evita XL: PC-CMV, PC-AC, BiPAP assist, PC-APRV; GE: PCV; Maquet ServoVC; Mindray: P-A/C)

A kezdeti lélegeztetési beállítások tehát az intubálást követően:

- légzési térfogat (TV): 8 ml/kg PBW
- PEEP: 10 vízcm,
- FiO<sub>2</sub>: 100% (a belégzett levegő oxigénkoncentrációja)
- légzésszám: 10-20/perc között (max. 35/perc) \*
- belégzés:kilégzés aránya: 1:2 – 1:3

*PBW: predicted bodyweight (közelítőleg ideális testtömegnek lehetne fordítani és az értéke is közelít hozzá)*

A lélegeztetési beállításokat nem az aktuális testtömegre állítjuk be, hanem a testmagasság alapján számolt értékhez igazítva.

PBW számítása  $PBW \text{ kg} = [(magasság \text{ cm} - 152.4) \times 0.9] + 50$  (férfiaknál)

$= [(magasság \text{ cm} - 152.4) \times 0.9] + 45.5$  (nőknél)

Ideális testtömeg számítása  $IBW \text{ kg} = [(magasság \text{ cm} - 154) \times 0.9] + 50$  (férfiaknál)

$= [(magasság \text{ cm} - 154) \times 0.9] + 45.5$  (nőknél)

Látható tehát, hogy a két érték gyakorlatilag felcserélhető.

A PBW-re történő légzési térfogat számítást az ARMA studyban vezették be, mely ARDS-es betegek lélegeztetését vizsgálta. Az **5. ábra** segítséget nyújt az egyes légzési térfogatok beállításához.

## A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020

Testmagasság cm (inch)	ideális testtömeg (kg)	légzési térfogat ideális testtömegre számítva <b>nők</b> nál (ml)						ideális testtömeg (kg)	légzési térfogat ideális testtömegre számítva <b>férfi</b> knál (ml)					
	PBW	4 mL	5 mL	6 mL	7 mL	8 mL	PBW	4 mL	5 mL	6 mL	7 mL	8 mL		
137 (54)	31.7	127	159	190	222	254	36.2	145	181	217	253	290		
140 (55)	34	136	170	204	238	272	38.5	154	193	231	270	308		
142 (56)	36.3	145	182	218	254	290	40.8	163	204	245	286	326		
145 (57)	38.6	154	193	232	270	309	43.1	172	216	259	302	345		
147.5 (58)	40.9	164	205	245	286	327	45.4	182	227	272	318	363		
150 (59)	43.2	173	216	259	302	346	47.7	191	239	286	334	382		
152.5 (60)	45.5	182	228	273	319	364	50	200	250	300	350	400		
155 (61)	47.8	191	239	287	335	382	52.3	209	262	314	366	418		
157.5 (62)	50.1	200	251	301	351	401	54.6	218	273	328	382	437		
160 (63)	52.4	210	262	314	367	419	56.9	228	285	341	398	455		
162.5 (64)	54.7	219	274	328	383	438	59.2	237	296	355	414	474		
165 (65)	57	228	285	342	399	456	61.5	246	308	369	431	492		
167.5 (66)	59.3	237	297	356	415	474	63.8	255	319	383	447	510		
170 (67)	61.6	246	308	370	431	493	66.1	264	331	397	463	529		
172.5 (68)	63.9	256	320	383	447	511	68.4	274	342	410	479	547		
175 (69)	66.2	265	331	397	463	530	70.7	283	354	424	495	566		
178 (70)	68.5	274	343	411	480	548	73	292	365	438	511	584		
180 (71)	70.8	283	354	425	496	566	75.3	301	377	452	527	602		
183 (72)	73.1	292	366	439	512	585	77.6	310	388	466	543	621		
185.5 (73)	75.4	302	377	452	528	603	79.9	320	400	479	559	639		
188 (74)	77.7	311	389	466	544	622	82.2	329	411	493	575	658		
190.5 (75)	80	320	400	480	560	640	84.5	338	423	507	592	676		
193 (76)	82.3	329	412	494	576	658	86.8	347	434	521	608	694		
195.5 (77)	84.6	338	423	508	592	677	89.1	356	446	535	624	713		
198 (78)	86.9	348	435	521	608	695	91.4	366	457	548	640	731		

**5. ábra.** Légzési térfogatok meghatározása tetmagasságból számított predicted bodyweight alapján.

*(Az eredeti táblázatban és képletben a testmagasság hüvelykben (inch) van megadva, ennek egyes értékű léptékeivel. A centiméteres meghatározás ez alapján készült)*

\*: A légzésszámot úgy állítsuk be, hogy a percventiláció minimum 100 ml/kgPBW legyen. A percventiláció (minute ventilation: MV) a légzési térfogat (tidal volume: TV) és a légzésszám (respiratory rate: RR) szorzata.  $MV=TV \times RR$ .

példa. PBW: 70 kg → percventiláció: 70 kg x 100 ml/perc = 7000 ml/perc

légzési térfogat: 8 ml/kgPBW = 8 ml x 70 kgPBW = 560 ml

légzésszám:  $MV/TV= 7000/560 = 12.5$  → 12-13/perc

A légzésszám beállításánál azonban figyelembe kell venni az artériás széndioxid tenziót (PaCO<sub>2</sub>) és pH-t is (cél: pH 7.3-7.45)

Ha ezen lélegeztetési beállítások mellett a belégzési plató nyomás (Pplat) nagyobb, mint 30 vízcmm, akkor a légzési térfogat értékét 1 ml/kgPBW értékkel csökkenteni kell addig, míg a Pplat kevesebb nem lesz, mint 30 vízcmm, de a légzési térfogat ne legyen kisebb, mint 4 ml/kgPBW.

A plató nyomás (Pplat) meghatározása az alábbiak szerint történjen:

- tartsunk belégzési szünetet 0.5 s-ig (általában a lélegeztető gépeken van „Inspiratory hold” funkció)
- hagyjunk 6 légvételyi szünetet, majd ismételjük meg a maóvert
- újabb 6 légvételyi szünet után mérjük meg harmadszorra is
- átlagoljuk a három értéket
- amennyiben bármilyen okból szivárgás áll fenn (tubus-mandzsetta nem tömít, a szívónál elszökik a levegő, stb), a méréshez használjuk a belégzési csúcsnyomást (Ppeak)
- ha a Pplat > 30 vízcmm ÉS a  $\Delta P$  (driving pressure: Pplat-PEEP) > 15 vízcmm, csökkentjük a légzési térfogatot 1 ml/kgPBW-el, amíg a Pplat <30 vízcmm VAGY a  $\Delta P$ <15 vízcmm nem lesz (a minimum légzési térfogat 4 ml/kgPBW, ennél kevesebb lehetőleg ne legyen)
- ha a Pplat <25 vízcmm és a légzési térfogat <6 ml/kgPBW, növeljük a légzési térfogatot 1 ml/kgPBW értékkel, amíg a Pplat el nem éri a 25 vízcmm-t vagy a légzési térfogat a 6 ml/kgPBW értéket
- ha a Pplat <30 vízcmm, de a légzésszám nagyon magas vagy beteg-gép disszinkronitás észlelhető (a beteg ellenlégzik a gépnek), emeljük a légzési térfogatot 7-8 ml/kgPBW-ig, amíg a Pplat 30 vízcmm alatt marad

Húsz percig lélegeztessük át a fenti paraméterekkel a beteget, majd vegyünk artériás vérgázt. Az eredmény függvényében állítsunk a belégzett oxigén koncentráción (FiO<sub>2</sub>) és szükség szerint a légzésszámon a **6. és 7. ábrán** látható táblázat, valamint a **8. ábrán** látható algoritmus segítségével.

## A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020

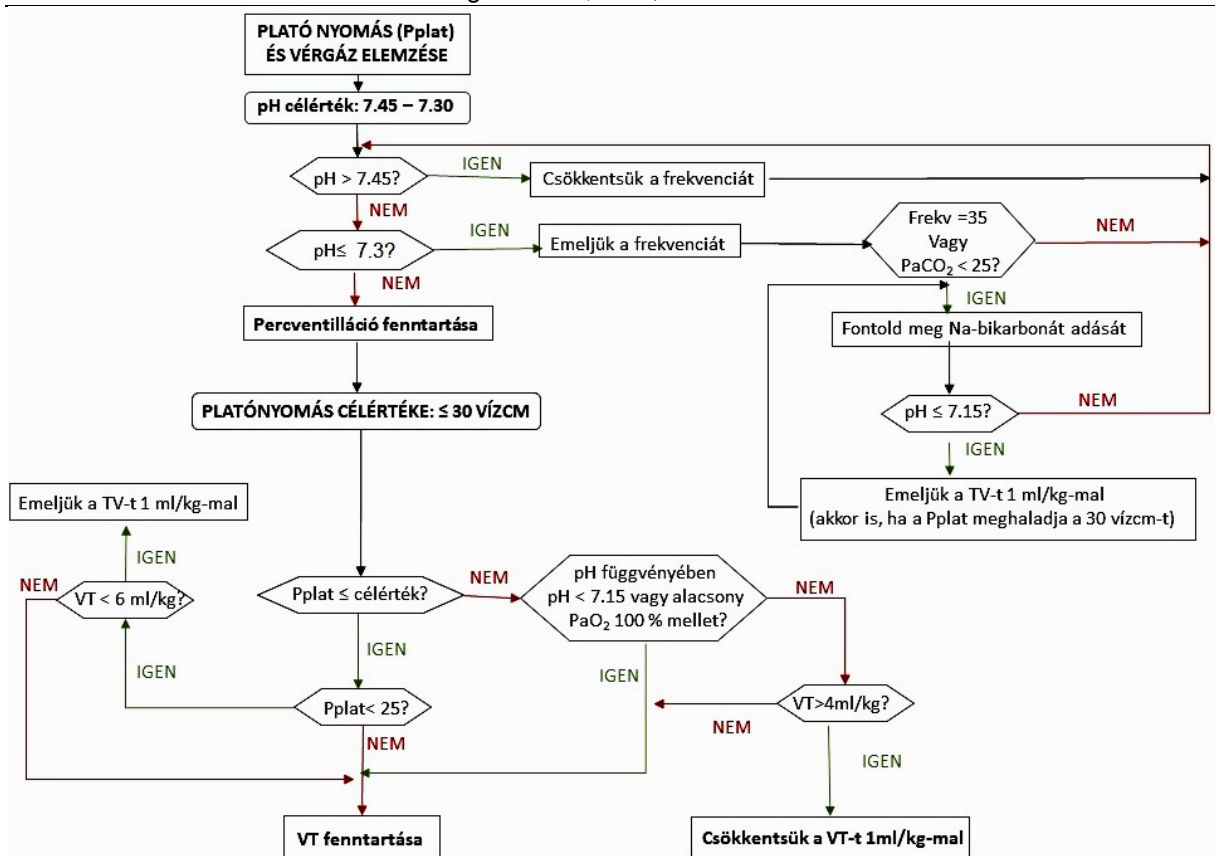
PaO <sub>2</sub> (Hgmm)	>200	FiO <sub>2</sub> értékének csökkentés 25%-kal
	100-200	FiO <sub>2</sub> értékének csökkentés 10%-kal
	80-100	FiO <sub>2</sub> értékének csökkentés 5%-kal
	60-80	Nincs teendő
	55-60	FiO <sub>2</sub> emelés 25%-kal VAGY PEEP emelés 2-vel (max 18)
	<55	FiO <sub>2</sub> emelése 100%-ra VAGY PEEP emelés 4-gyel (max 18)

6. ábra: A FiO<sub>2</sub> beállítása a vérgázon szereplő PaO<sub>2</sub> érték alapján

PaCO <sub>2</sub> (Hgmm)	>55	Frekvencia emelése 4-gyel (max 30)
	40-55	Frekvencia emelése 2-vel (max 30)
	30-40	Nincs teendő
	20-30	Frekvencia csökkentése 2-vel (min 12)
	<20	Frekvencia csökkentése 4-gyel (min 12) + metabolikus acidózis kizárása

7. ábra: A légzésszám beállítása a vérgázon szereplő PaCO<sub>2</sub> érték alapján





**8. ábra:** Algoritmus a légzésszám és platónyomás beállításához a pH alapján  
**b. Lélegeztetés vírusos pneumonia esetén**

Mint azt már többször említettük, a SARS-CoV2 okozta betegség több súlyossági formában is megjelenhet. Igaz ez a vírus okozta légzési elégtelenségre is. A betegek egy részében „csak” súlyos vírusos pneumonia lép fel, míg másoknál ennél súlyosabb változat, ARDS alakul ki. Nagyon fontos ezen két betegcsoport elkülönítése, mert eltérő lélegeztetési stratégiát igényelnek.

A vírusos pneumóniában szenvedő betegek tüdeje nem rekrutálható (toborozható), vagyis az alveolus toborzásra nem reagálnak, ezzel a módszerrel oxigenizációjuk nem javítható. Ezeket a betegeket magasabb légzési térfogattal (8 ml/kgPBW) és alacsonyabb PEEP-pel (5-10 vízcm) kell lélegeztetni, és nem szükséges őket hasra fordítani.

**A vírusos pneumóniában szenvedőket az úgynevezett 4L típusba sorolhatjuk:**

- low elastance (alacsony elasztansz, magas compliance)
- low ventilation/perfusion ratio (alacsony ventiláció/perfúzió arány)
- low lung weight (alacsony tüdő súly: nem tüdőödémások)
- low recruitability (nem reagál az alveolus toborzásra).

Ezzel szemben a **súlyosabb, az ARDS-ben szenvedő betegeket a 4H típusba sorolhatjuk:**

- high elastance (magas elasztansz, alacsony compliance)
- high right-to-left shunt (magas intrapulmonalis sönt)
- high lung weight (magas tüdőszúly a jelentős tödőödéma és intersticiális folyadék miatt)
- high recruitability (jól reagál az alveolus toborzásra).

Ez utóbbi betegcsoport tüdeje az alveolus toborzásra jól reagál, magasabb PEEP-pel (10-15 vízcm) és alacsonyabb légzési térfogattal (4-6 ml/kgPBW) kell őket lélegeztetni, és a hasra fordításra is jól reagálnak.

Fontos újra kihangsúlyozni, hogy az enyhébb, vírusos pneumonia bármikor átfordulhat ARDS-be.

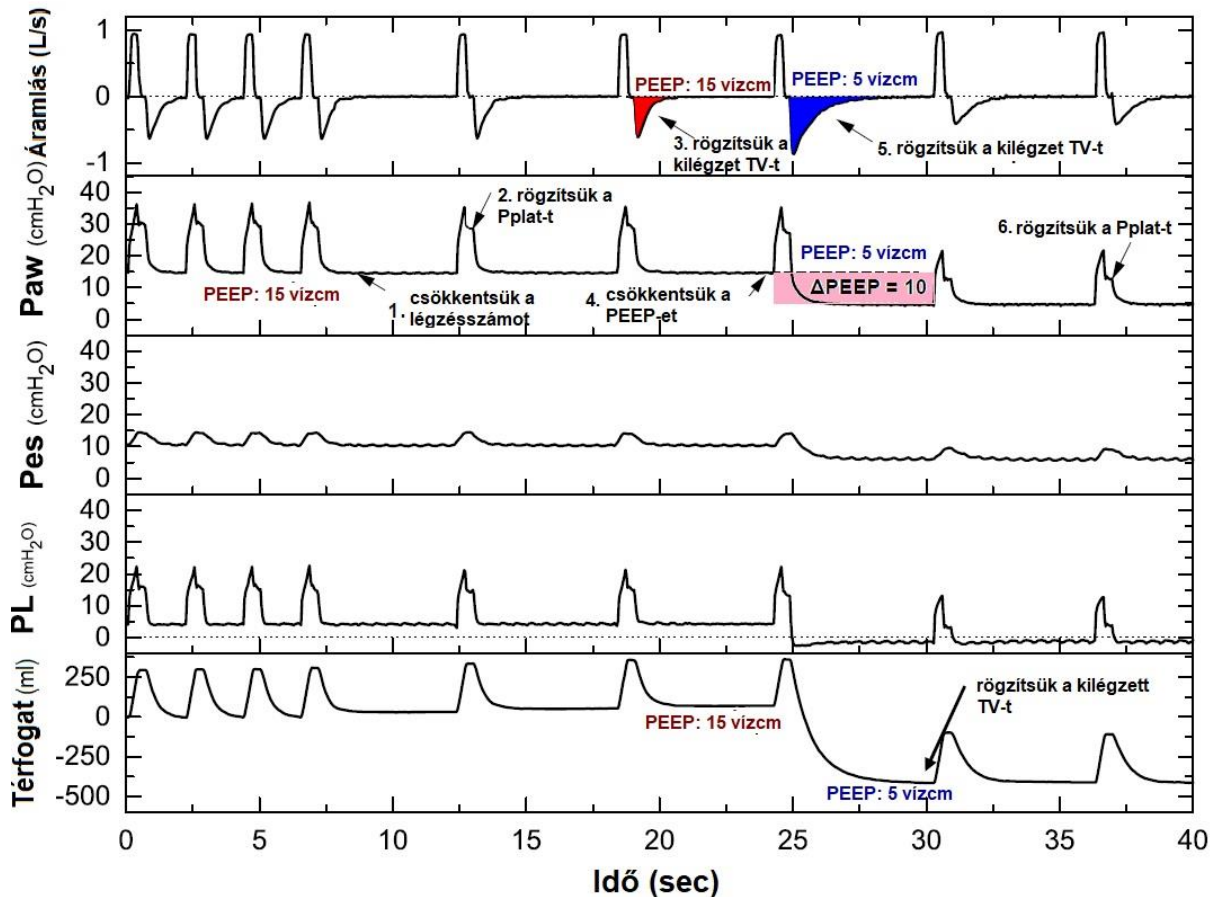
Az intubálást, kezdeti gépbeállítást és a 20 perces átlélegeztetést követően meg kell határoznunk, hogy betegünk a fenti kettő közül melyik csoportba tartozik. Ezt elsődlegesen a képalkotó eljárások, főleg CT vizsgálat alapján tudjuk megtenni, de a légzésmechanikai vizsgálatok is segítenek ebben.

De vannak egyszerű, ágymelletti, légzésmechanikai módszerek is (**9. ábra**):

1. emeljük meg a PEEP értékét 15 vízcm-re
2. lélegeztessük néhány légzési ciklusnyi időtartamig a beteget
3. állítsuk a légzésszámot 12/perc értékre
4. 2-3 légvételen keresztül lélegeztessük a beteget, közben rögzítsük az alábbi paramétereket
  - a. belégzési csúcsnyomás ( $P_{peak}$ )
  - b. belégzési plató nyomás ( $P_{plat}$ )
  - c. légúti középnyomás ( $P_{mean}$ )
  - d. PEEP
  - e. a gépen beállított légzési térfogatot ( $VT_{insp}$ ) (ne feledjük, az intubációtól közel 20-30 perc telt el, a beteg szedálva, relaxálva van, spontán légzése nincs, térfogat vezérelt módban lélegeztetünk)
  - f. a kilégzett légzési térfogatot ( $VT_{exp}$ )
  - g. a compliancet
  - h. a kilégzett széndioxidot ( $EtCO_2$ )

i. az artériás oxigén és széndioxid tenziót (PaO<sub>2</sub> és PaCO<sub>2</sub>)

5. ezt követően csökkentünk le a PEEP értéket 10 vízcmm-rel, vagyis 5 vízcmm-re
6. majd 1-2 légzési ciklust követően rögzítsük a fenti értékeket



9. ábra: A tüdő toborozhatóságának vizsgálata ágy mellett

A vizsgálat során azt fogjuk tapasztalni, hogy annak ellenére, hogy a lélegeztető gépen beállított befújt légzési térfogat ( $TV_{insp}$ ) állandó, **a PEEP csökkentés hatására a kilégzett légzési térfogat ( $VT_{exp}$ ) nőni fog.**

Ez az eljárás egy fordított recruitment manőver (derecruitment). A vizsgálattal a PEEP csökkentése által elvesztett tüdő térfogatot mérjük. Hagyományosan a PEEP emelésével járó recruitment manővert használják. Ez a fordított módszer azonban sokkal gyorsabb, mert e a derecruitment, a tüdő térfogatának csökkenése sokkal gyorsabb, mint a recruitment manőver. PEEP titrálásos recruitment manővernél, melyet nyomás kontrollált módban szoktak végrehajtani, **a PEEP emelésével a belégzett légzési térfogat ( $Vt_{insp}$ ) fog nőni**, ahogy az alveolusok a magasabb nyomás miatt megnyílnak és nagyobb térfogatú levegőt lesznek képesek befogadni.



A vizsgálatot követően meg kell határoznunk a minimális becsült tüdő-térfogat változást.

Ehhez ismernünk kell a compliance értékét mindkét PEEP érték mellett, illetve a PEEP értékek különbségét ( $\Delta$ PEEP):

*minimális becsült tüdő-térfogat változás* = compliance értéke az alacsonyabb PEEP mellett x  $\Delta$ PEEP

(ha a compliance 5 vízcm PEEP értéknél 20 ml/vízcm és a  $\Delta$ PEEP 10 vízcm (15-5), akkor a minimális becsült tüdő-térfogat változás= 20 ml/vízcm x 10vízcm = 200 ml. Vagyis azzal, hogy 10 vízcm-rel csökkentem a PEEP-et, 200 ml-t fog emelkedeni a kilégzett TV.

**Mikor tekintjük a tüdőt rekrutabilisnak, toborozhatónak? Ha a derekrutált térfogat (V<sub>texp</sub> 5 vízcm PEEP mellett – V<sub>texp</sub> 15 vízcm PEEP mellett) a gépen beállított (befújt) légzési térfogat legalább 30%-a.**

Toborozható a tüdő, ha a PEEP emelésére a PaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, compliance értéke nő, a PaCO<sub>2</sub> és EtCO<sub>2</sub> csökken

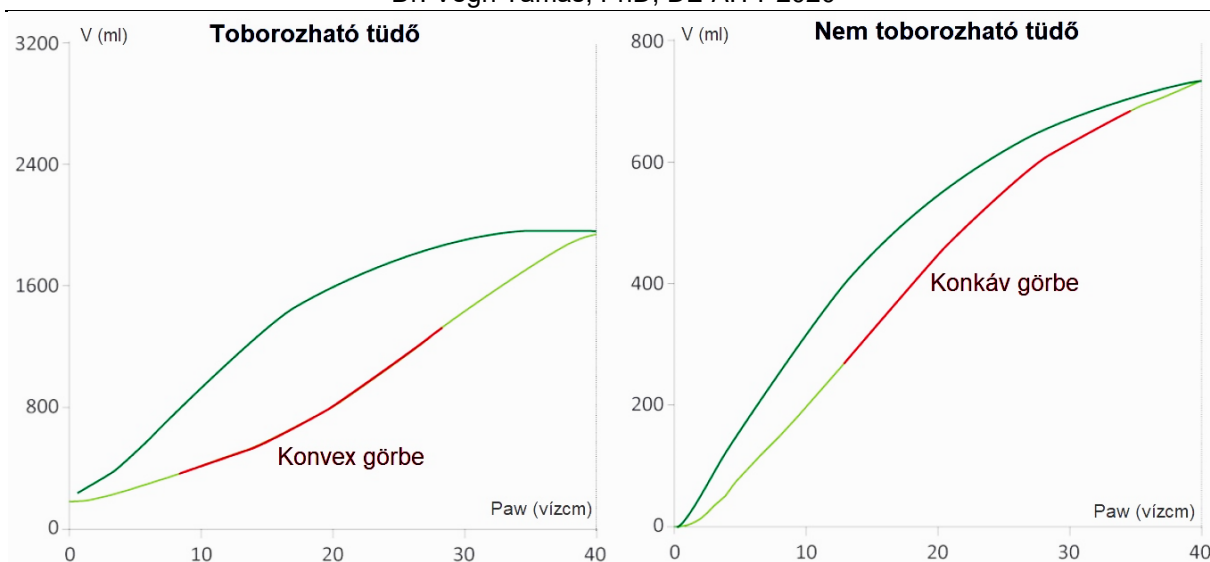
Amennyiben a fenti vizsgálat alapján a tüdő nem toborozható, a beteg a 4L csoportba tartozik, és a lélegeztetést 8 ml/kgPBW, 5-10 vízcm PEEP beállítások mellett kell folytatni.

Egy másik eljárás során a térfogat-nyomás görbét (**P-V görbe**) használhatjuk a toborozhatóság megítéléséhez.

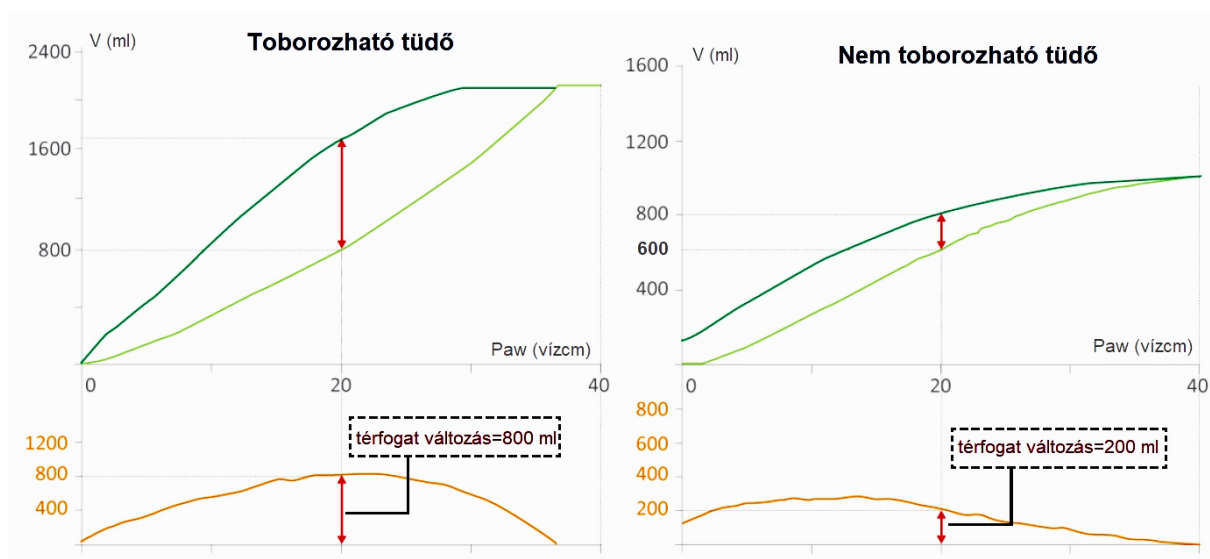
*Az eljárás lépései a következők:*

1. állítsuk a lélegeztető gépet nyomás kontrollált módba
2. állítsuk az áramlás értékét 10 liter/perc értékre (low flow)
3. állítsuk a PEEP értékét nullára
4. 2 vízcm/másodperc lépésekben emeljük a belégzési csúcsnyomást 20 másodperc alatt 40 vízcm-re, majd ugyancsak 20 másodperc alatt 2 vízcm/másodperc lépésekben csökkentjük nullára a nyomást
5. rögzítsük a P-V-görbe értékeit.

**A tüdőt akkor tekintjük toborozhatónak, ha a P-V görbe konvex alakú (10. ábra) és 20 vízcm-es belégzési csúcsnyomásnál a légzési térfogat különbsége nagyobb, mint 500 ml (11. ábra).**

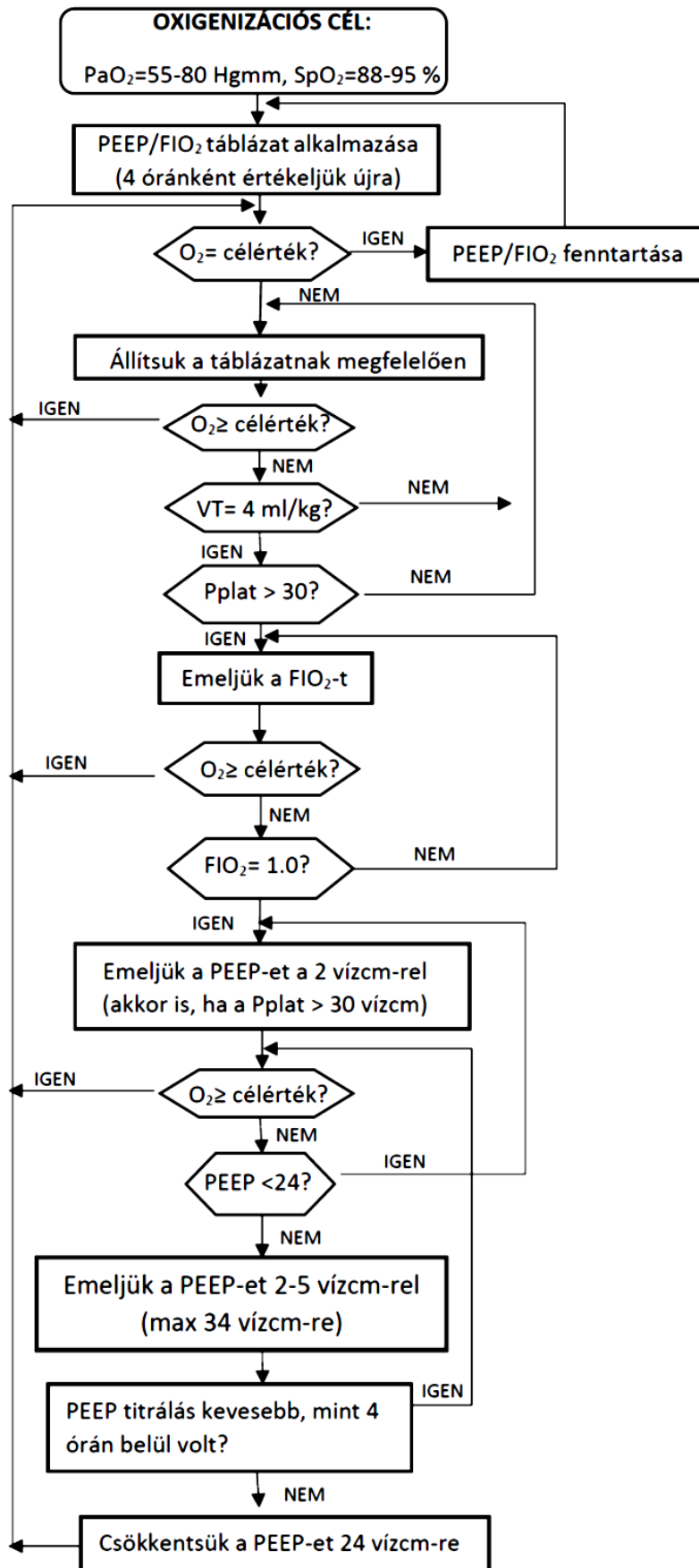


10. ábra: A tüdő toborozhatóságának megállapítása P-V görbe segítségével



11. ábra: A tüdő toborozhatóságának megállapítása P-V görbe segítségével

Ez a lélegeztetési beállítás azonban nem állandó. A beteg állapotát, a lélegeztetési paramétereket, a 8. ábrán bemutatott légzésszám és Pplat beállításokat legalább négy óránként ellenőrizni kell, és a lélegeztetési stratégiát, gépbeállításokat újra kell gondolni. Szükség lehet a FiO<sub>2</sub> és a PEEP változtatására is a PaO<sub>2</sub> függvényében. Ebben segít a 12. és 13. ábra.



12. ábra: A FiO<sub>2</sub> és PEEP beállítási algoritmus

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP (vízcm)	5	5	8	8	10	10	12

FiO <sub>2</sub>	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1
PEEP (vízcm)	14	14	14	16	18	18-24

**13. ábra:** A FiO<sub>2</sub> és PEEP értékei alacsonyabb PEEP mellett

### c. Lélegeztetés SARS-CoV2 vírus okozta ARDS-ben

Amennyiben a vizsgálat alapján a tüdő toborozható, a beteg a 4H csoportba (ARDS) tartozik, a légzési térfogatot csökkentjük 6 ml/kgPBW-ra, a PEEP értékét emeljük 10-15 vízcm értékre, és a lélegeztetést folytassuk az ARDS protokollnak megfelelően. Itt is szükség lehet a FiO<sub>2</sub> és a PEEP változtatására is a PaO<sub>2</sub> függvényében. Ehhez nyújt segítséget a **12. és 14. ábra.**

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4
PEEP (vízcm)	5	8	10	12	14	14	16

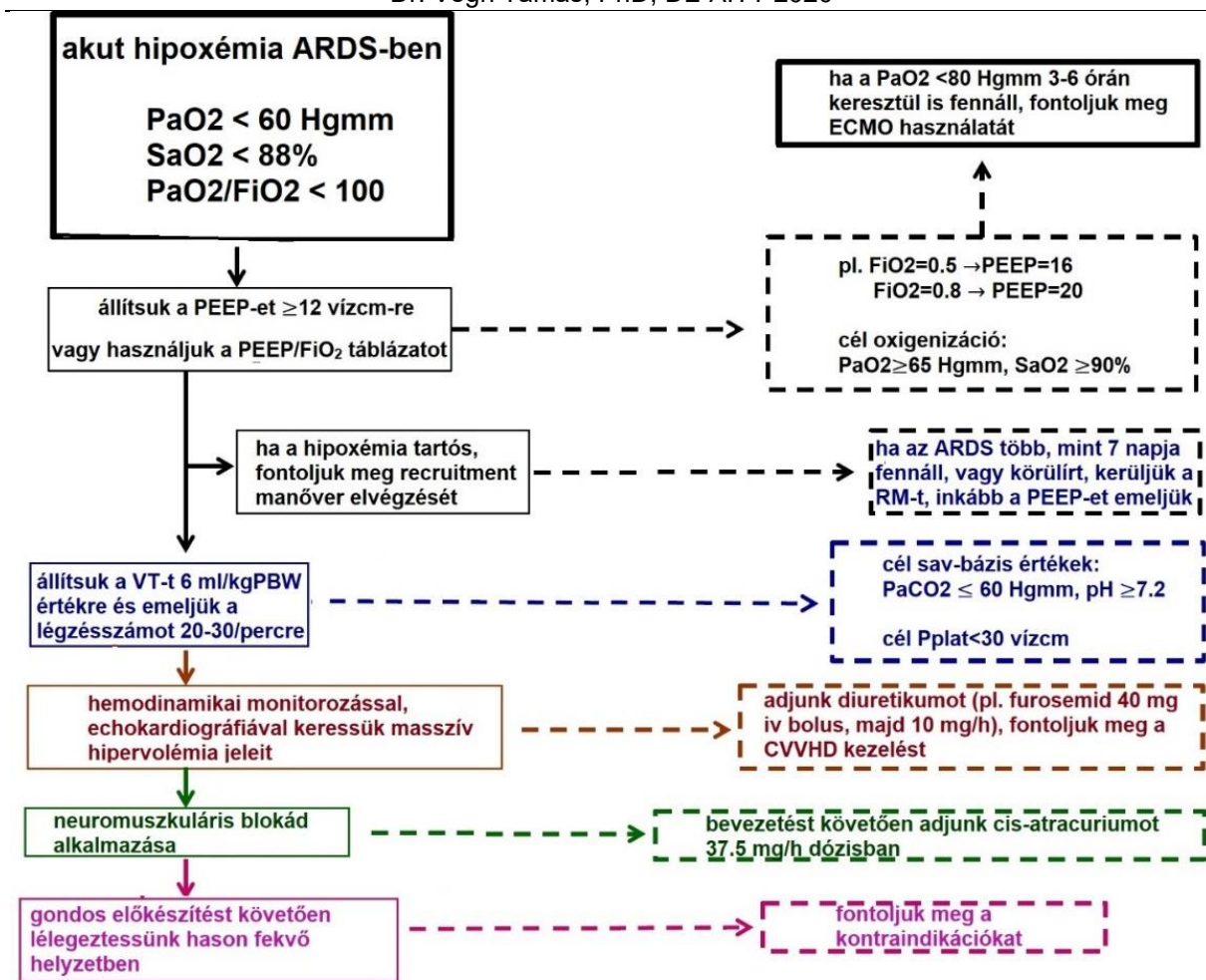
  

FiO <sub>2</sub>	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1	1
PEEP (vízcm)	16	18	20	22	22	22	24

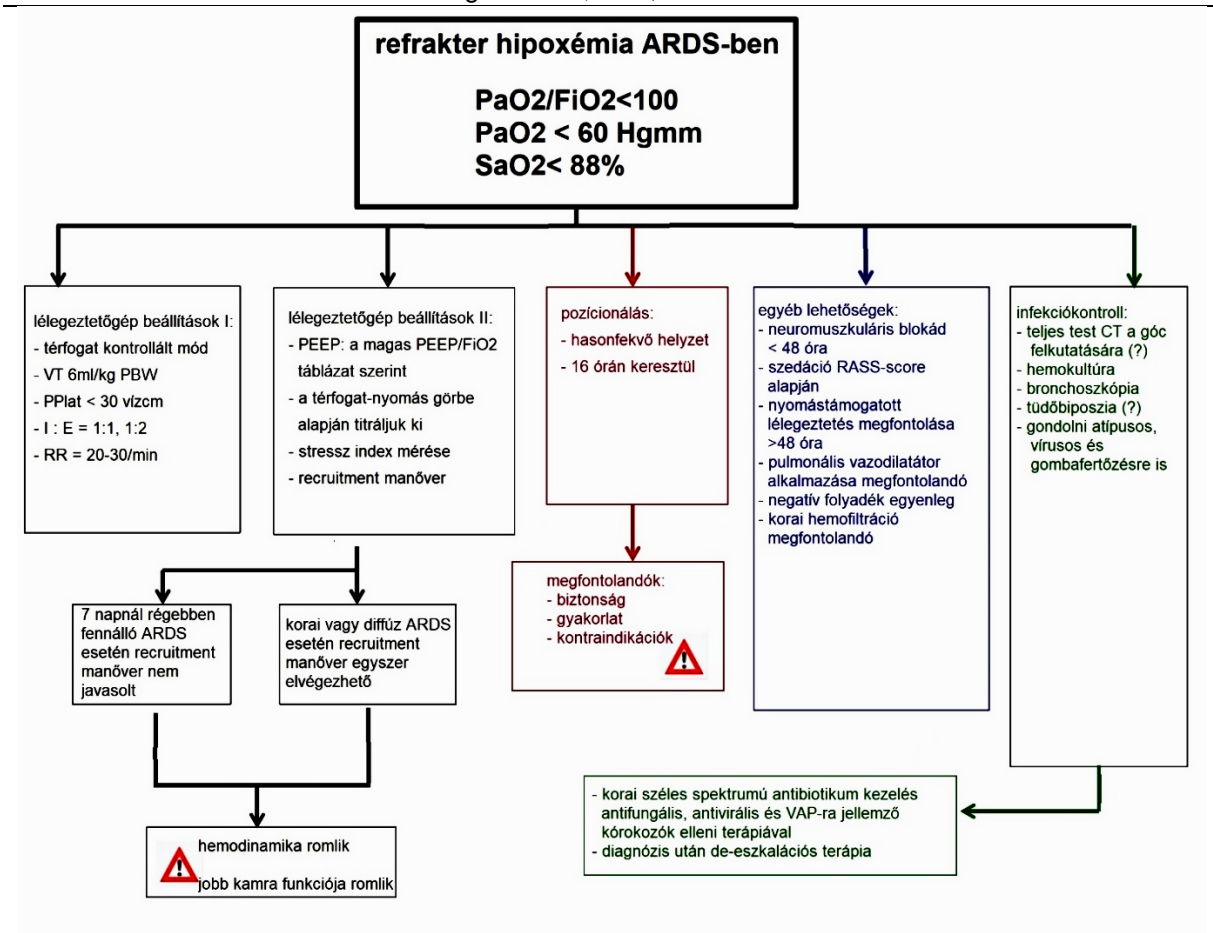
**14. ábra:** A FiO<sub>2</sub> és PEEP értékei magasabb PEEP mellett

Akár 4L, akár 4H típusú beteget lélegeztetünk, a PEEP módosítását követően a Pplat beállítási/ellenőrzési algoritmust (8. ábra) el kell végezni.

Az ARDS-es betegek lélegeztetése során felléphetnek akut **hipoxémiás epizódok**, de előfordulhat **refratker hipoxémia** is. Ezek kezeléséhez nyújtanak segítséget a **15. és 16. ábrán** látható algoritmusok.



15. ábra: Akut hipoxémia kezelése ARDS-ben



16. ábra: Refrakter hipoxémia kezelése ARDS-ben

#### d. Közös pontok mindkét típusú légzési elégtelenség kezelése során

##### i. Célok

A lélegeztetési stratégiák során mindig valamilyen célt kell meghatározzunk, melynek elérése céljából a lélegeztetést folyamatosan változtatjuk. Milyen paramétereket tekinthetünk célnak a lélegeztetés során?

*Az oxigenizáció, mint cél*

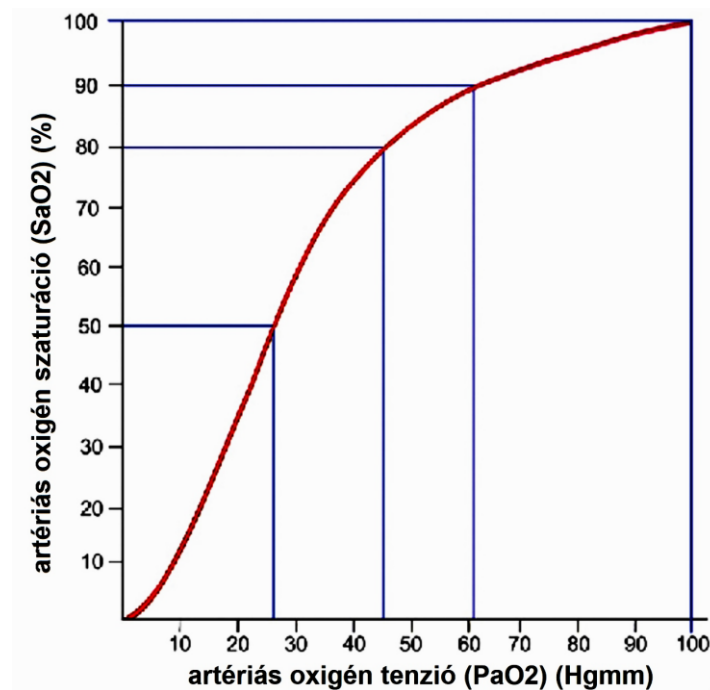
A gépi lélegeztetés célja a megfelelő szöveti oxigenizáció biztosítása. Bár az artériás oxigén tenzió mérése valid és reprodukálható ágymelletti standard, a fő cél a megfelelő szöveti oxigenizáció biztosítása. Éppen ezért az artériás oxigenizációt köztes terápiás célként kell tekinteni, ami szükséges, de nem elégséges végpont a gépi lélegeztetés során.

Az artériás oxigenizáció értékelése során figyelembe kell venni a lélegeztetési paramétereket, oxigén szállítást vagy szöveti oxigénellátottság egyensúlyát is.

*Az oxigenizáció értékelése önmagában, minden egyéb paraméter figyelembevétele nélkül.*

Az artériás oxigén szaturáció ( $SaO_2$ ) ágy mellett is folyamatosan mérhető, szenzitív és megbízható paraméter. Bár maga az eljárás jó szolgálatot tesz az oxigén tartalom méréséhez, azonban, ha a  $SaO_2$  értéke eléri a 100%-ot, a fennálló jelentős intrapulmonális shunt (mely ARDS-ben gyakorlatilag mindig jelen van) megítélését csak az artériás oxigén tenzió ( $PaO_2$ ) változásával tudjuk igazolni. Másrészt a korábban leírt  $FiO_2$  vagy PEEP titrálási folyamatokban a pulzoximetria használhatatlan, ha a  $SaO_2$  értéke 94-98% felett van, hiszen szignifikáns intrapulmonális shunt mellett a  $PaO_2$  értéke 68-375 Hgmm is lehet (17. ábra). Az ábrából is látható, hogy  $FiO_2$  vagy PEEP titráláshoz a  $SaO_2$  csak körülbelül 88-92 % érték körül használható, mivel az oxigenizáció javulása csak így szembeötlő.

A  $PaO_2$  értékét önmagában is használhatjuk a  $FiO_2$  vagy PEEP beállításához, mivel nagyon szenzitív, de az alveoláris-artériás oxigén tenzió különbség (A-a  $O_2$  differencia) még szenzitívebb lehet a ventiláció/perfúzió aránytalanság megítélésében (néhány vérgázgép képes ennek mérésére).



**17. ábra:** Az artériás oxigén szaturáció és artériás oxigén tenzió összefüggése



*Az oxigenizáció értékelése a lélegeztetési paraméter figyelembevételével.*

A Horowitz-hányadosot, másképpen az artériás oxigén tenzió (PaO<sub>2</sub>) és a belégtett levegő oxigéntartalmának (FiO<sub>2</sub>) a hányadosát (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, P/F) eredetileg az oxigenizáció romlásának jellemzésére vezették be az ARDS definíciójának meghatározásakor (**18. ábra**). Normál értéke 5 (100 Hgmm/21%) vagy 500 (100 Hgmm/0.21).

<b>ARDS súlyossága</b>	<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (5 vízcm PEEP)	<b>mortalitás</b>
<b>enyhe</b>	200 - 300	27%
<b>közepesen súlyos</b>	100 - 200	32%
<b>súlyos</b>	<100	45%

**18. ábra:** A PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> értékei az ARDS különböző súlyossági fokozataiban

Ez egy nagyon hasznos paraméter, hiszen önmagában a PaO<sub>2</sub> nem teljesen informatív. A FiO<sub>2</sub> ismeretében meg tudjuk határozni, milyen „áron” értük el az adott PaO<sub>2</sub> értéket.

A lélegeztetés során gyakran változtatjuk a Pplat és PPEEP értékeit. Ezek mind befolyással bírnak a légúti középnyomásra (Pmean) és az oxigenizációra, ezzel együtt a P/F értékre is. A gyermekgyógyászatban évekkel ezelőtt bevezetésre került, majd széles körben elterjed az intenzív terápiában is az oxigenizációs index (OI) nevezetű paraméter, mely figyelembe veszi a FiO<sub>2</sub>-t, PaO<sub>2</sub>-t és a Pmean-t is:

$$OI = \frac{FiO_2 \times P_{mean} \times 100}{PaO_2}$$

Miért jobb az OI, mint a P/F önmagában?

- az emelkedő P/F javuló oxigenizációt jelez, míg emelkedő OI romló oxigenizációt jelez
- amennyiben az OI nő (romlik az oxigenizáció), ez lehet a Pmean vagy a FiO<sub>2</sub>



emelkedése, vagy a  $\text{PaO}_2$  csökkenése miatt. Állandó  $\text{PaO}_2$  mellett az OI emelkedése azt jelzi, hogy ugyanolyan oxigenizáció eléréséhez magasabb nyomás vagy több oxigén kell.

Bár az OI nagyon hasznos paraméter a lélegeztetés és a gázcsere hatékonyságának monitorozására, ismereteink hiányosak. Nem tudjuk például, hogy lineáris összefüggés van-e a paraméterek között? Milyen jelentőségük van az egyes paraméterek változásának? Mindazonáltal vannak olyan helyzetek, amikor az OI használhatatlan. Például az alveolusok túlfeszüléséhez vezető nagyon magas PEEP alkalmazásakor az oxigenizációs index aránytalanul magas lehet. Ebben az esetben, ha csak az OI-t nézzük, az eredményt a meglévő állapot romlásának tudhatjuk be, ami azt sugallja, hogy tovább emeljük a  $\text{FiO}_2$ -t és/vagy a  $P_{\text{meant}}$ , ahelyett, hogy csökkentenénk a légúti nyomást. Ez tipikus példája annak, hogy a túlfeszülő alveolusok falában futó kapillárisok komprimálódnak, a csökkenő perfúzió pedig az oxigenizáció romlásához vezethet. A légúti nyomás csökkentésével megszűnik a kapillárisok kompressziója, javul a perfúzió, és javul az oxigenizáció/gázcsere.

### *A szén-dioxid, mint cél*

#### *Permisszív hiperkapnia.*

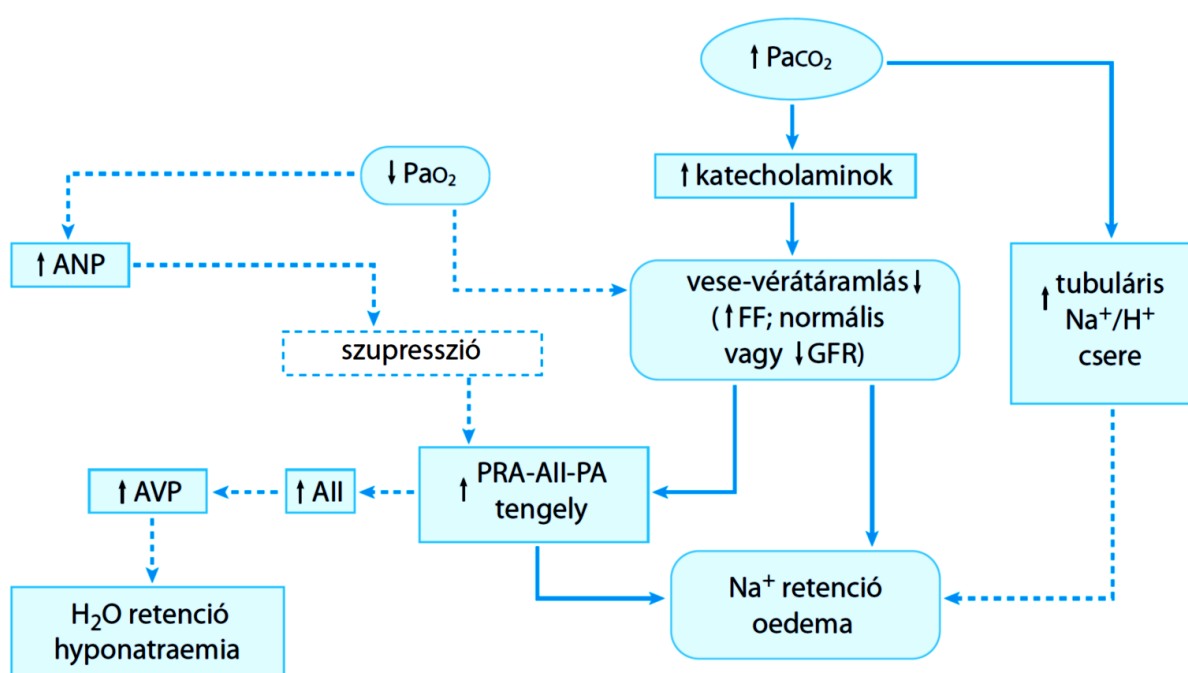
Bár a gépi lélegeztetés célja a megfelelő szöveti oxigenizáció biztosítása és a szén-dioxid eltávolítása a szervezetből, vannak olyan helyzetek, amikor ez utóbbi szempontjából kompromisszumot kell kötnünk. A pozitív nyomású gépi lélegeztetés sosem fiziológias. A magas légúti nyomások és légzési térfogatok a nyíróerők következtében károsíthatják a tüdőt. A tüdőprotektív lélegeztetés elemei a PEEP és az alacsony légzési térfogat. A PEEP megakadályozza az alveolusok teljes kollapszusát, míg az alacsony légzési térfogattal történő lélegeztetés kíméli a tüdőt. Hátránya azonban, hogy a  $\text{CO}_2$  elimináció nem tökéletes. Hogy mekkora  $\text{PaCO}_2$  szint az elfogadható, az vita tárgyát képezi a mai napig is. Irányelvként viszont elfogadott, hogy a  $\text{CO}_2$  emelkedés addig tolerálható, míg a pH 7.2 felett marad, illetve nem okoz hemodinamikai zavart.

#### *Hiperkapnia hatásai:*

- Légzés stimulálása a centrális és perifériás kemoreceptorokon keresztül
- Agyi vazodilatáció, megnövelve ezáltal az agyi vérkeringést és az intrakraniális nyomást

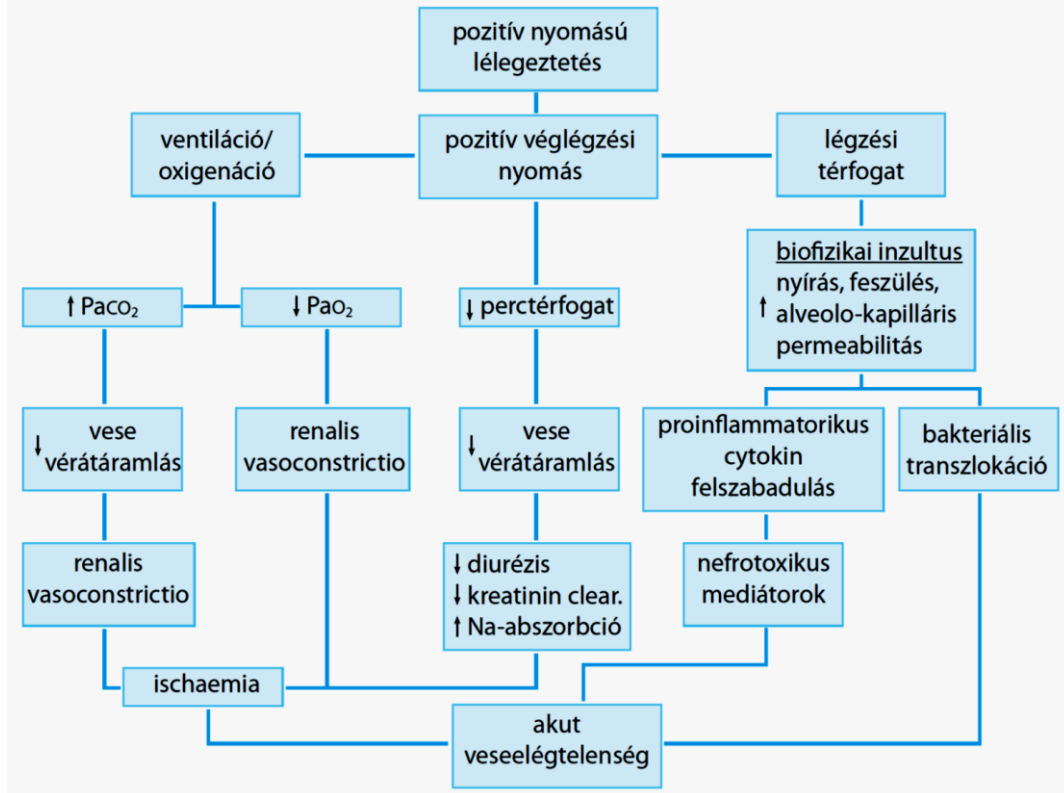
- Szimpatikus idegrendszer stimulálása:
  - tachikardia
  - perifériás vazokonstrikció (vérnyomás emelkedés)
  - fokozott verejtékezés
- Midriázis
- Hiperkalémia

A hiperkapniának és a gépi lélegeztetésnek a veseműködésre is jelentős hatása van (19.-20. ábrák). A nem megfelelő gépi lélegeztetés akár veseelégtelenséghez is vezethet.



**19. ábra:** A hiperkapnia és hipoxémia okozta renális és hormonális eltérések

(PRA: plazma-reninaktivitás; ANP: pitvari natriuretikus peptid; AII: angiotenzin II; PA: plazmaaldoszteron; FF: filtrációs frakció; AVP: arginin-vazopresszin)



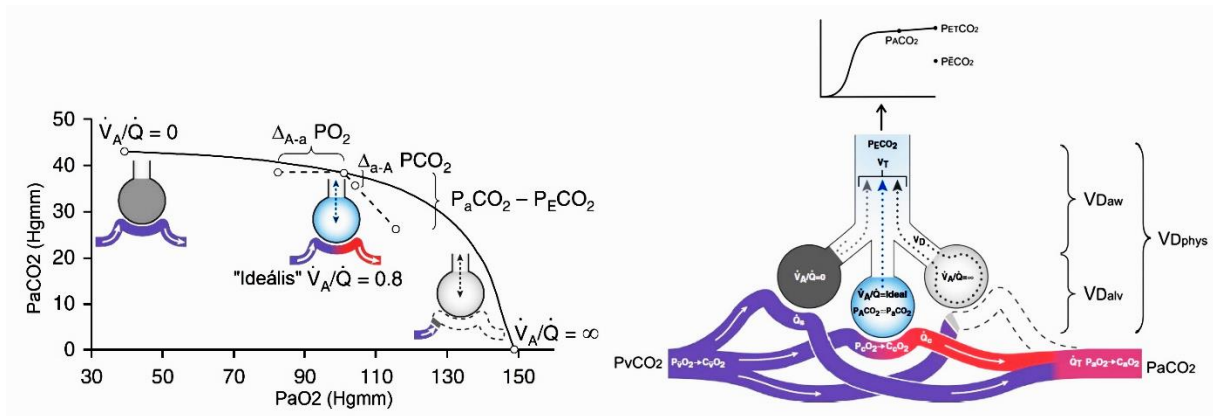
20. ábra: A gépi lélegeztetés hatása a vese működésére

Azonban a *hipokapnia* is kerülendő gépi lélegeztetés során. A hipokapnia egyik legfontosabb következménye az agyi vazokonstrikció, ezzel együtt következményes agyi hipoxia kialakulása. Ez utóbbi annak ellenére is kialakulhat, hogy az artériás oxigenizáció megfelelő, hiszen a szűk agyi erek keresztül az oxigénben gazdag vér nem képes elérni az agyszövetet.

Az artériás és a kilégzett szén-dioxid mérése és monitorozása nemcsak a fentiek miatt fontos, hanem a **holtterek** meghatározása szempontjából is. Mik azok a holtterek és miért fontos ismeretük az ARDS kezelésében?

A Riley-modell szerint a gázcsereben három alveolus típus vesz részt:

- **ideális alveolusok:** ideálisan ventilált és perfundált alveolusok [normál V/Q; V/Q = ventilációs/perfúziós hányados. Normál értéke: 0.8 (4L levegő percenként / 5L vér percenként)]
- **fiziológiás sönt:** olyan összeesett alveolusok, amelyekben van perfúzió, de nincs ventiláció (alacsony V/Q)
- **alveoláris holtter:** olyan alveolusok, melyek ventiláltak, de nem perfundáltak (magas V/Q) (21. ábra).



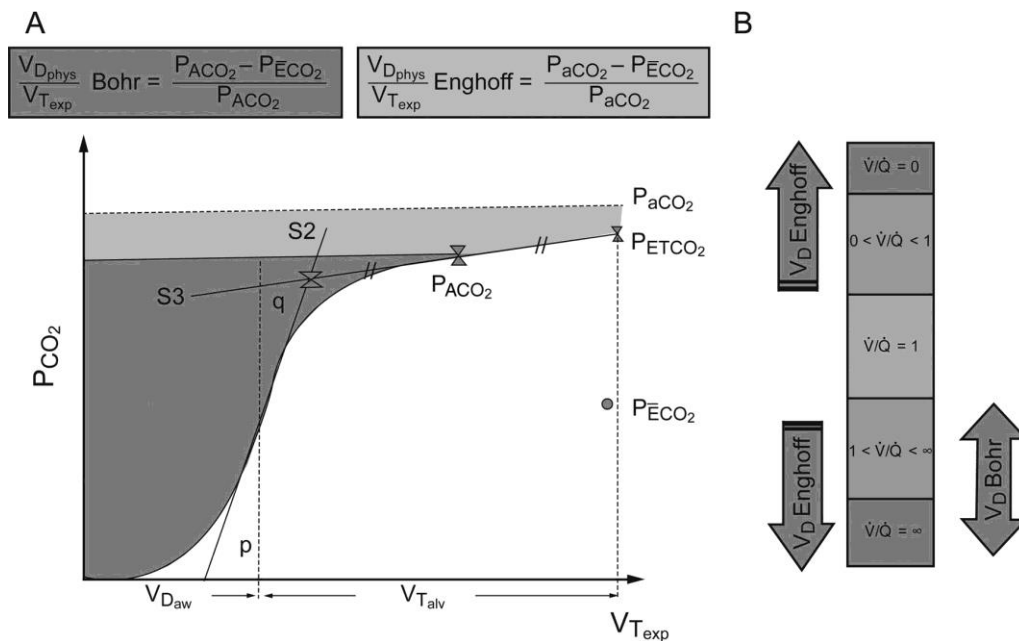
21. ábra: Riley-féle holttér modell

A fenti modell háromféle holtteret különböztet meg:

*Fowler-féle holttér:* homogén, ideális tüdő, az alveoláris teret, mint abszolút homogén szellőző teret tekinti (anatómiai holttér)

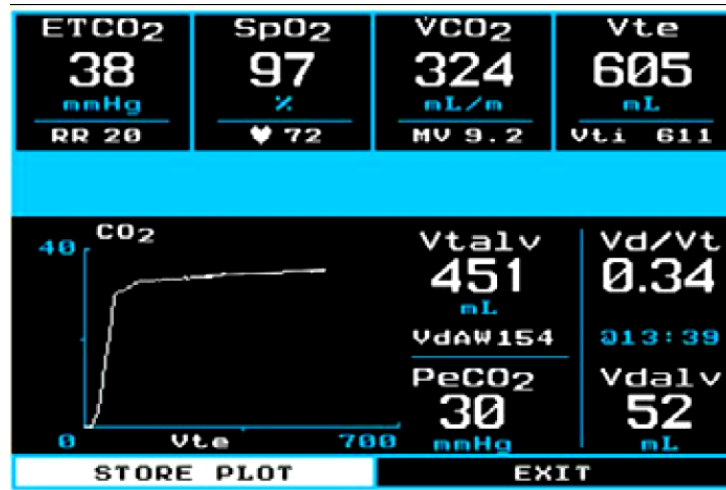
*Bohr-féle holttér:* figyelembe veszi az csökkent, vagy hiányzó keringésű alveolusok ( $V/Q > 1$ ) térfogatát is (anatómiai holttér + alveoláris holttér)

*Enghoff-féle holttér:* az atelektáziás területek "mögé is lát", reprezentálja a keringő, de nem légző ( $V/Q < 1$ ) alveolusokat is (anatómiai holttér + alveoláris holttér + shunt) (22. ábra).



22. ábra: A különböző holtterek meghatározásai a CO<sub>2</sub> tenziók alapján

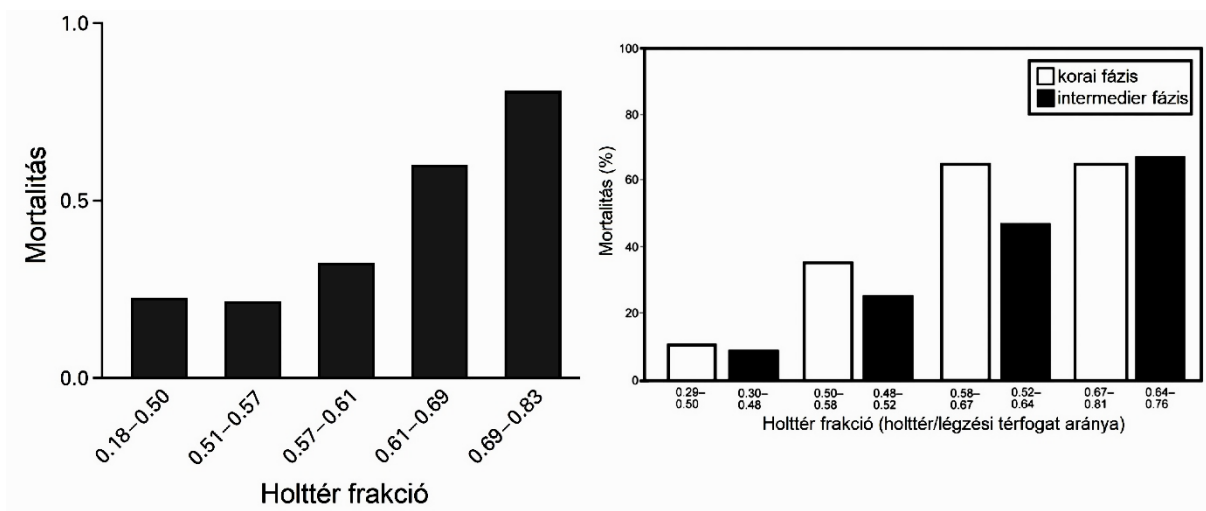
A hagyományos, idő függvényében történő ábrázolás helyett a volumetrikus kapnográf (VC) a kilégzett CO<sub>2</sub>-t a kilégzett térfogat függvényében ábrázolja, és így információt ad a CO<sub>2</sub> termelésről, transzportról és eliminációról, holtterekről és alveoláris ventilációról is (**23. ábra**).



**23. ábra:** Volumetrikus kapnogram

A CO<sub>2</sub> tenziók (kilégzett és artériás) ismeretében meghatározott holttereknek két dologban van jelentősége az ARDS kezelése során.

Egyrészt meghatározható a kezelés kimenetele a betegség fázisának és a holttér/légzési térfogatának aránya (holttérfrakció alapján. Minél magasabb ez az arány, annál magasabb a mortalitás (**24. ábra**).



**24. ábra:** A holttérfrakciók és a mortalitás összefüggése ARDS-ben

Másrészt a volumetrikus kapnográf használata széles körben elterjedt az intenzív terápiában a lélegeztetett betegeknél alkalmazott recruitment manőverek és PEEP optimalizálás monitorozására, mivel a CO<sub>2</sub> nagyon jó markere a légzésnek, hiszen minden egyes acinusnak szüksége van megfelelő keringésre és ventilációra a CO<sub>2</sub> adekvát eliminációjához.

A kilégzett CO<sub>2</sub> mennyisége (VCO<sub>2</sub>) direkt módon függ a tüdő keringésétől. A recruitment manőver megnöveli az újonnan megnyílt alveolusok keringését, ami a VCO<sub>2</sub> emelkedését eredményezi. Ezzel szemben az alveolusok túlfeszülésekor – túl nagy PEEP alkalmazása esetén - az alveolusok falában futó kapillárisok összenyomódnak, míg az intersticiális erek kitágulnak. A csökkent alveoláris perfúzió a VCO<sub>2</sub> csökkenéséhez vezet.

A lélegeztető gép paramétereinek változtatása után a VCO<sub>2</sub> változása nagyon hamar, egy percen belül, nagyon szenzitíven és specifikusan jelzi az alveoláris légzés változását. Vagyis nagyon érzékeny módszer a PEEP titráláshoz.

### *A PEEP, mint cél*

Az ARDS-es beteg lélegeztetése során beállítandó PEEP értékét meghatározó tényezők különbözőek. Az egyik ilyen tényező az intrinzik PEEP (PEEP<sub>i</sub>), melynek oka a tüdő nem teljes kiürülése a következő belégzési fázis előtt. A másik fontos tényező a nagy intrapulmonális shunt, melynek oka légzés/keringés egyenlőtlen megoszlása. De egyéb tényezőket is figyelembe kell venni a PEEP értékének beállításakor. Mint azt korábban említettük, a PEEP emelése az alveolus falában futó erek kompresszióját okozhatja, ezáltal a lélegeztetett tüdőben megnő a pulmonális vaszkuláris rezisztencia. Ez a megnövekedett jobb szívfél afterload és a megemelkedett intratorakális nyomás együttesen csökkentheti a perctérfogatot. Ezen hatások összessége pedig az oxigenizáció romlásához vezethet.

A PEEP hatása az oxigenizációra függ a végkilégzési nyomás (EEP) és a nyomás-térfogat (P-V) görbe alsó inflexiós pontjának (LIP) viszonyától. Amennyiben a PEEP növeli a különbséget a LIP és EEP között, az oxigenizáció romlani fog. Ha PEEP hozzáadásra a két érték közelít egymáshoz, az oxigenizáció javul. A P-V görbe felvételének legegyszerűbb módja a folyamatos áramlás módszere (constant flow technique), mely nem igényli a beteg-gép dekonnekciót (**25. ábra**).



25. ábra: A nyomás-térfogat görbe inflexiós pontjainak meghatározása konstans flow technikával

Ezzel a technikával már ábrázolható és mérhető a P-V görbe inflációs (25. ábrán piros görbe) és deflációs szára is (25. ábrán kék görbe). Miért lényeges ez? Azon feltételezésen alapulva, miszerint az a P-V görbe alsó inflexiós pontja jelzi a recruitment végét, míg a felső inflexiós pont az alveolusok túlfeszülését jelzi, a nyomás-térfogat görbét hosszú időn keresztül használták az optimális PEEP beállításához. Azonban újabb tanulmányok igazolták, hogy a recruitment nem korlátozódik a P-V görbe egy adott pontjára, hanem az egész belégzés alatt jelen van. Ez azt jelenti, hogy az összeesett alveolusok különböző nyomásokon nyílnak ki. Ráadásul ugyanazon nyomáshoz tartozó térfogat alacsonyabb a belégzési száron, mint a kilégzési száron; ugyanazon nyomás eléréséhez nagyobb térfogat szükséges a belégzési száron, mint a kilégzési száron. Az extra nyomás eloszlik a rendszerben és ahhoz szükséges, hogy leküzdve a felületi feszültséget, a szövetek ellenállását, kinyissa az összeesett alveolusokat. Mivel a PEEP beállítása a P-V görbe inflációs szarának alsó inflexiós pontjához való igazítása igencsak megkérdőjelezhető, az utóbbi néhány évben a tanulmányok a PEEP-nek a P-V görbe deflációs szára segítségével történő optimalizálására helyezték a hangsúlyt. Rendszerint azt a nyomást fogadják el optimális PEEP-nek, ahol kisebb a legnagyobb a compliance, a volumetrikus kapnográf által mért  $VCO_2$ , illetve a  $PaO_2$  értéke és legkisebb a holttér. Fontos azonban megjegyezni, hogy mivel a P-V görbe kilégzési szára szigmoid alakú,

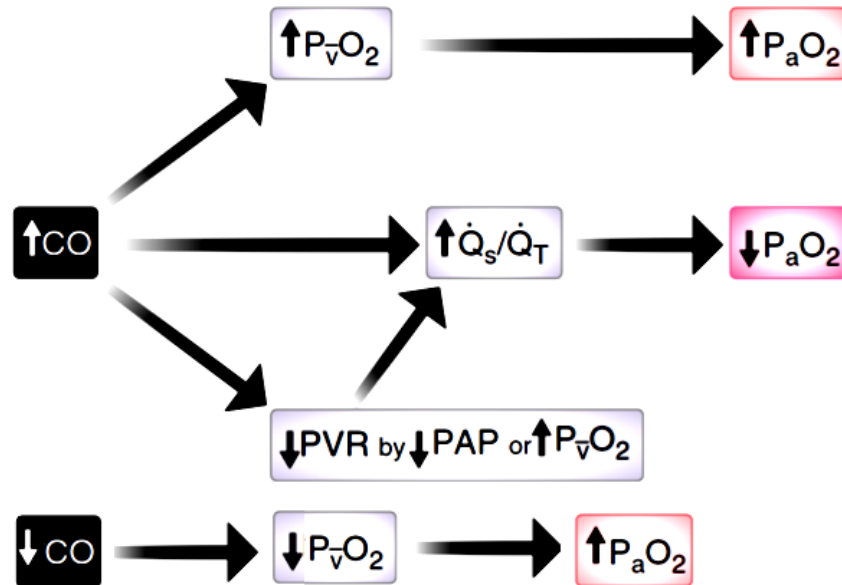
a compliance mindig nagyobb lesz a tüdő középső részén mind ARDS-es, mind normál tüdő esetén. Valamint a derecruitment sem köthető egyetlen ponthoz sem. Bár sokan használják még, mindezek kérdéssé teszik az optimális PEEP P-V görbe alapján történő meghatározását.

Noha az intenzív ellátás kérdéseivel kapcsolatos konkrét kérdésekre egyre bővülő ismeretekkel rendelkezünk, nem kapunk - és sohasem fogunk - válaszokat kapni a lélegeztetés minden lehetséges klinikai kérdésére. A randomizált vizsgálatok egy bizonyos, konkrét kérdésre adnak választ, így az orvosoknak a betegágy mellett mérlegelniük kell a bizonyítékokat az adott betegre alkalmazva. Azonban bizonyos keretek, csapásirányok felállítása nagyon is hasznos lehet. A gépi lélegeztetés során meg kell határozni, hogy az adott esetben, klinikai helyzetben melyik paramétert tekintjük célnak, és ennek megfelelően irányítjuk a kezelést:

1. Meg kell határozni a beteg számára a legfontosabb azonnali kérdést. például
  - Ha az  $\text{SaO}_2$  kevesebb, mint 85%, akkor a hipoxémia kezelése lenne az elsődleges prioritás.
  - Másrészt, ha a  $\text{PaCO}_2$  80 Hgmm feletti vagy a pH 7.2 alatti, akkor a  $\text{PaCO}_2$  csökkentése az elsődleges feladat.
2. Priorizálni kell a következő paramétereket vagy célokat (oxigénellátás,  $\text{PaCO}_2$ , Pplat vagy VT, hemodinamika romlása, alveolus toborzás, beteg-gép-szinkronizáció) és rangsorolni kell őket a beteg számára való fontosság szerint.
3. El kell döntenünk, mely paramétereket választjuk ki a klinikai titráláshoz.

Meg kell jegyeznünk azonban, hogy például amennyiben a cél az oxigenizáció javítása a PEEP emelése révén, önmagában a  $\text{PaO}_2$  értékelése a folyamat során tévútra vihet bennünket. Éppen ezért a PEEP titrálása során a centrális vénás oxigénszaturáció ( $\text{ScvO}_2$ ) mérése is ajánlott. Amennyiben a PEEP emelése során az oxigenizáció javul, de a  $\text{ScvO}_2$  nem változik vagy csökken, az oxigenizáció javulása a perctérfogat csökkenésének eredménye, mivel a PEEP emelése nem nyit meg újabb alveolusokat, ellenben a perctérfogatot csökkenti. A PEEP-emelés hatására bekövetkező oxigenizációjavulás tehát egyidejű a  $\text{ScvO}_2$ - csökkenéssel romló hemodinamikát jelez **(26. ábra)**.





**26. ábra:** A perctérfogat (CO), intrapulmonális sönt ( $Q_s/Q_T$ , pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR), pulmonális artériás nyomás (PAP), kevert vénás oxigén tenzió ( $P_{\bar{v}O_2}$ ) és az artériás oxigenizáció ( $P_aO_2$ ) összefüggései

Összefoglalva: a klinikusnak el kell döntenie, mely paramétereknek van közvetlen és utólagos jelentősége, és mely tudományos bizonyíték alkalmazható. Ezenkívül el kell döntenie, hogy a „kompromisszumok” miként felelnek meg a kérdéses beteg számára.

## ii. Leszoktatás

A lélegeztető gépről való leszoktatás az intubációval kezdődik. A betegek 75%-át könnyű leszoktatni a lélegeztető gépről és extubálni, a betegek 10-15%-ánál elhúzódhat a leszoktatási periódus 24-72 órán keresztül is, és sajnos a betegek 1%-a tartósan gépendens lesz. A leszoktatás szerves része a gépi lélegeztetésnek, olyannyira, hogy az összes lélegeztető gépen töltött idő 40%-át a leszoktatás teszi ki. Látható tehát, hogy a leszoktatás, végén az extubációval egy folyamat, melyre a beteget fel kell készíteni.

A gépi lélegeztetés során minden nap el kell végezni a leszoktathatóság kritériumainak vizsgálatát:

- Megfelelő oxigenizáció ( $PO_2 > 60$  Hgmm,  $FiO_2 < 0.4$ ,  $PEEP < 5-10$  vízcm)
- Kardiovaszkuláris stabilitás ( $P < 140$ /perc, stabil vérnyomás, minimális vagy egyáltalán nem alkalmazott vazopresszor)

- Hb > 80-100 g/l
- Láz <38 °C
- Tiszta tudat (GCS >13)
- Nincs szedatívum hatás
- Stabil metabolikus státusz (vese, máj, ionok, stb)

Mindezek mellett a leszoktatásnak vannak **klinikai és objektív kritériumai** is.

*Klinikai kritériumok:*

- Adekvát köhögés
- Nincs számottevő légúti váladék
- Az intubációt és gépi lélegeztetést indokló betegség meggyógyult

*Objektív kritériumok:*

- Ventilációs kritériumok
  - PaCO<sub>2</sub> <50 Hgmm normál pH mellett
  - Vitálkapacitás > 10-15 ml/kg
  - Spontán légzési térfogat > 5-8 ml/kg
  - Spontán légzésszám <30/perc
  - Percventiláció <10 l/perc
- Oxigenizációs kritériumok
  - PaO<sub>2</sub> > 60Hgmm (FiO<sub>2</sub>≤40%, PEEP≤ 5 vízcm)
  - SaO<sub>2</sub> > 90% (FiO<sub>2</sub>≤40%)
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200 Hgmm
  - P(A-a)O<sub>2</sub> < 300 Hgmm (ez megfelel 14% intrapulmonális söntnek)
  - Qs/Qt <20%
- Pulmonális rezerv kritériumok
  - maximális akaratlagos légzés (MVV) = a percventiláció kétszerese 40% FiO<sub>2</sub> mellett
  - maximális belégzési nyomás (MIP) < (-20) – (-30) vízcm
- Légzésmechanikai kritériumok
  - statikus compliance > 30 ml/vízcm
  - holtvér/légzési térfogat aránya (Vd/Vt) < 0.6

A betegeknek nem kell szükségszerűen minden egyes kritériumnak megfelelni, de minél többnek felel meg, annál biztosabb a leszoktatási folyamat sikere.

Mivel a légzési elégtelenség multifaktoriális eredetű, az egyes paraméterek önmagukban nem képesek megjósolni a leszoktatás és az extubáció sikerességét. Vannak azonban különböző indexek, pontrendszerek, amelyek segítenek a leszoktatás sikerének előrejelzésében (pl. rapid shallow breathing index, CROP index, SWI index).

### *Rapid shallow breathing index (RSBI)*

A RSBI a légzésszám (f) és a légzési térfogat (TV) hányadosa  $RSBI=f/TV$ . Ha az RSBI értéke  $<105$  légvétel/perc/liter, akkor a leszoktatás 80 %-os valószínűséggel sikeres lesz. Az RSBI mérését úgy kell végrehajtani, hogy a beteget intubálva dekonnectáljuk a lélegeztető gépről és hagyjuk 1 percig szobalevegőt lélegezni.

### *CROP-index (Compliance Rate Oxygenation Pressure)*

A pulmonális gázcsere, a légzőizmok állapotának és a légzési igény felmérését szolgálja.

$CROP-index= (Cd \times MIP \times PaO_2/PAO_2)/f$ , ahol Cd: dinamikus compliance, MIP: maximális belégzési nyomás,  $PaO_2$ : artériás oxigén tenzió,  $PAO_2$ : alveoláris oxigén tenzió, f: spontán légzés légzésszáma

Ha a CROP-index értéke 13 ml/légvétel/perc felett van, a leszoktatás nagy valószínűséggel sikeres lesz.

### *SWI (Simplified Weaning Index: egyszerűsített leszoktatási index)*

A gázcsere és a légzés erejének becslését szolgálja.

$SWI= (fmv \times (P_{peak}-PEEP)/MIP) \times PaCO_2/40$ , ahol fmv: a gépi lélegeztetés légzésszáma,  $P_{peak}$ : belégzési csúcsnyomás, PEEP: végkilégzési nyomás, MIP: maximális belégzési nyomás,  $PaCO_2$ : artériás szén-dioxid tenzió lélegeztető gépen  
Amennyiben a SWI értéke  $<9$ /percnél, sikeres leszoktatás várható.

A legtöbb lélegeztető gép képes a maximális okklúziós nyomás ( $P_{0.1}$ ) mérésére. A *maximális okklúziós nyomás* a 100 msec-mal a teljes légúti okklúziót követően mért maximális belégzési erőfeszítés, ami független és jól korrelál a központi légzés szabályozással. Azon betegeknél, akiknél a  $P_{0.1} >6$  vízcm nehezen szoktathatóak le.

Egy másik származtatott paraméter a  $P_{0.1}/MIP$ . Ennek 0.3-nál magasabb értéke jó prediktora a leszoktatásnak.

A lélegeztetőgépről való leszoktatást végezhetjük gyorsan (rapid dekonnekció) és lassabban is algoritmusok segítségével.

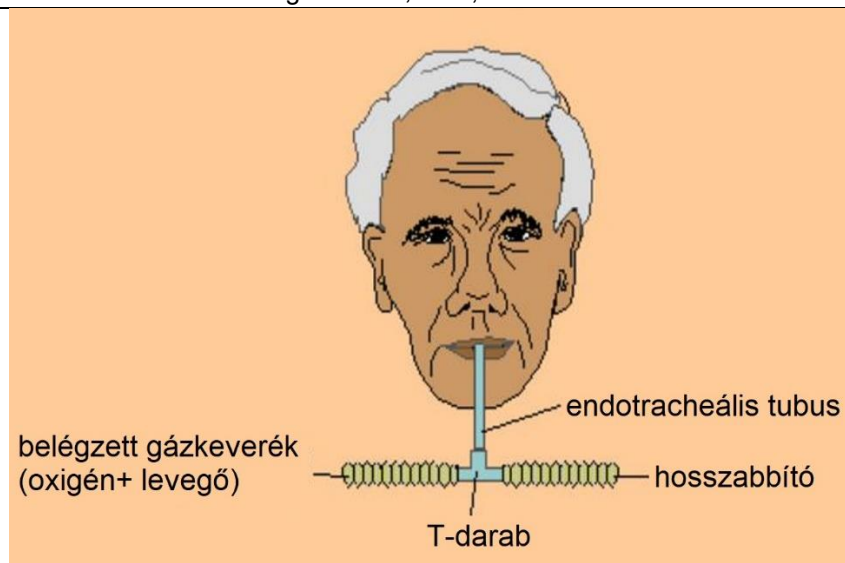
Amennyiben a beteg kevesebb, mint 72 órát töltött lélegeztetőgépen, jó spontán légzése van, megfelelő perccventilációval és légzési erővel, effektivitással, 30-120 perc *spontán légzéses trialt (SBT)* követően extubálhatjuk a beteget.

*Az SBT menete a következő:*

- A beteg T-száron (**26. ábra**) vagy lélegeztetőgépen van
- Lélegeztetőgép esetén PS 5–7 vízcm és 1-5 vízcm PEEP (minimális légzéstámogatás) használandó a tubus és légzőkör ellenállásának leküzdéséhez
- A beteg spontán légzik 30-120 percig
- ha a beteg 120 perc után sem extubálható, a leszoktatás sikertelen

*Az SBT felfüggesztésének kritériumai:*

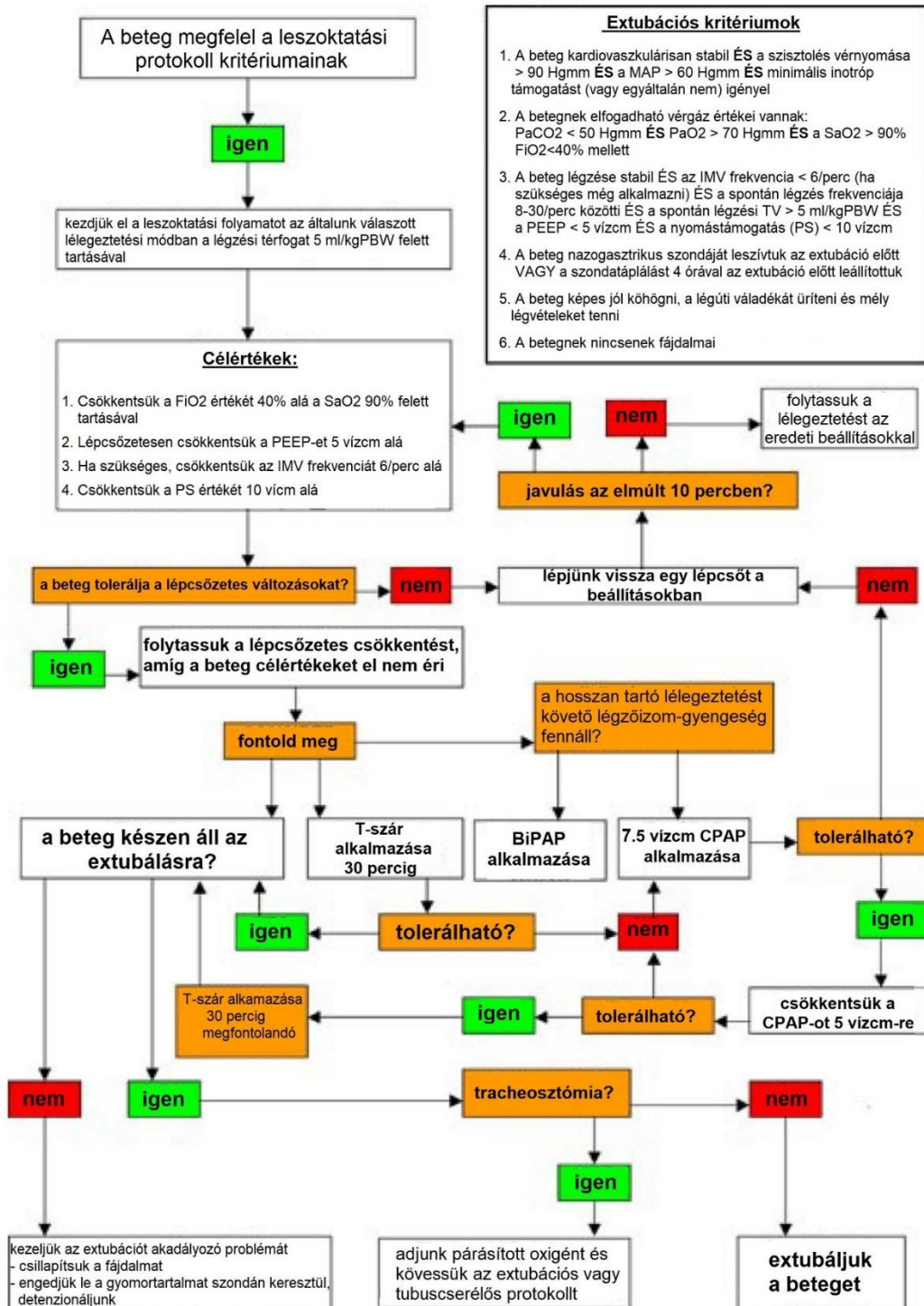
- A légzésszám > 38/perc öt percen keresztül vagy <6/perc
- $SaO_2$  <92%
- Légzési térfogat (TV) <325 ml
- Pulzus >140/perc vagy 25%-kal magasabb a kiindulási értéknél vagy <60/perc
- A vérnyomás 40 Hgmm-re magasabb a kiindulási értéknél
- Fokozódó nyugtalanság, diszkomfort érzés
- Rapid shallow breathing index (RSBI) > 105 perc/L



**27. ábra:** Leszoktatás T-száron

Azon betegeknél, akik 72 óránál többet töltöttek lélegeztetőgépen, hosszabb, algoritmus alapján történő leszoktatási folyamat javasolt (**27.- 28. ábra**)

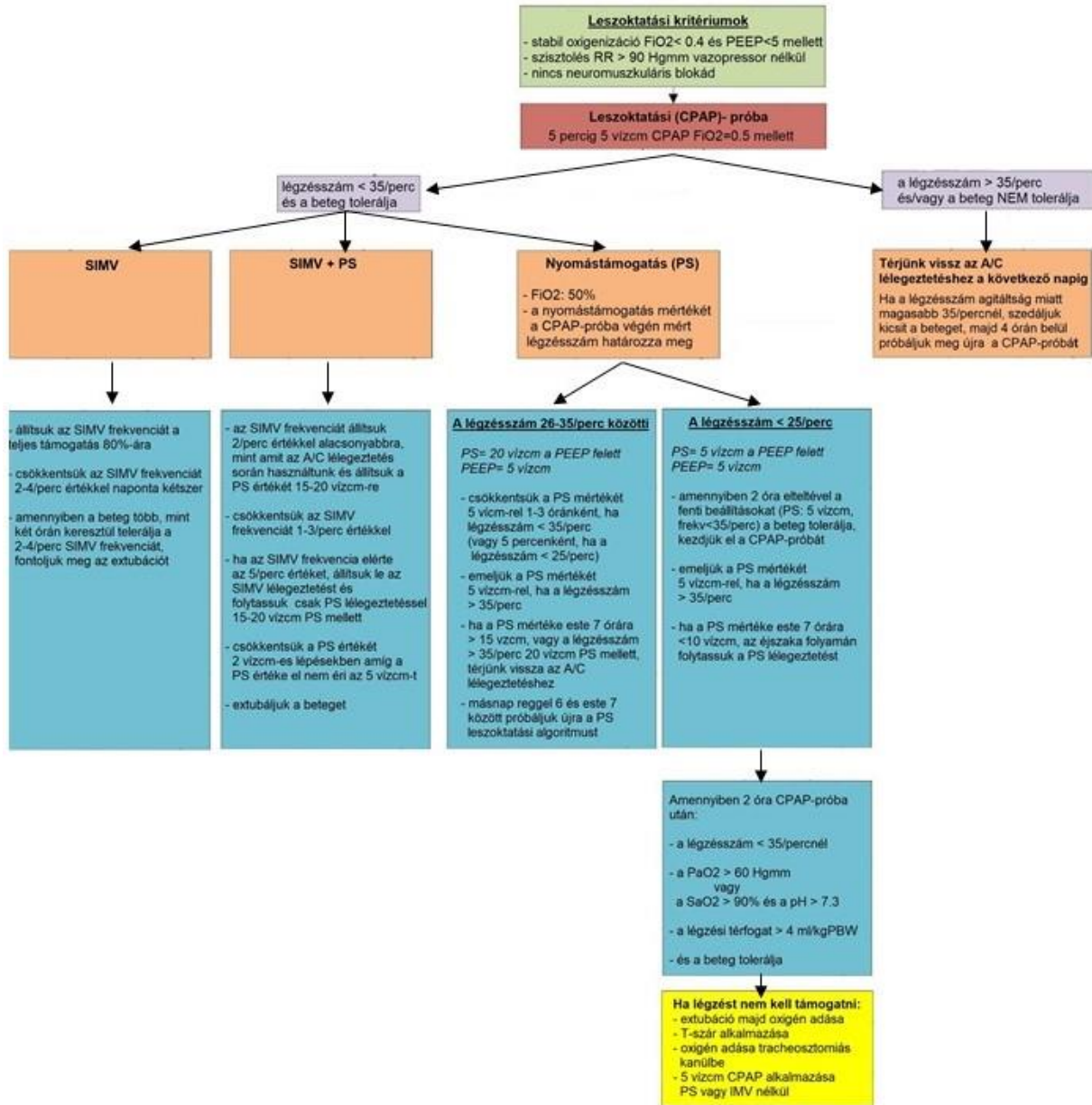
Mielőtt bármilyen leszoktatási folyamatot elindítunk, minden esetben fel kell mérni, hogy a beteg teljesíti-e a leszoktatási kritériumokat.



28. ábra: Leszoktatási algoritmus

# A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020



28. ábra: Leszoktatási algoritmus SIMV, SIMV+PS, PS lélegeztetés esetén

A lélegeztetőgépről való leszoktatást és az extubációt számos paraméter befolyásolja. A leszoktatást és a tartós lélegeztetőgép nélküli légzést negatívan befolyásolja a megnövekedett légzési munka, de egyéb, nem respirációs faktorok is.

A megnövekedett légzési munka okai:

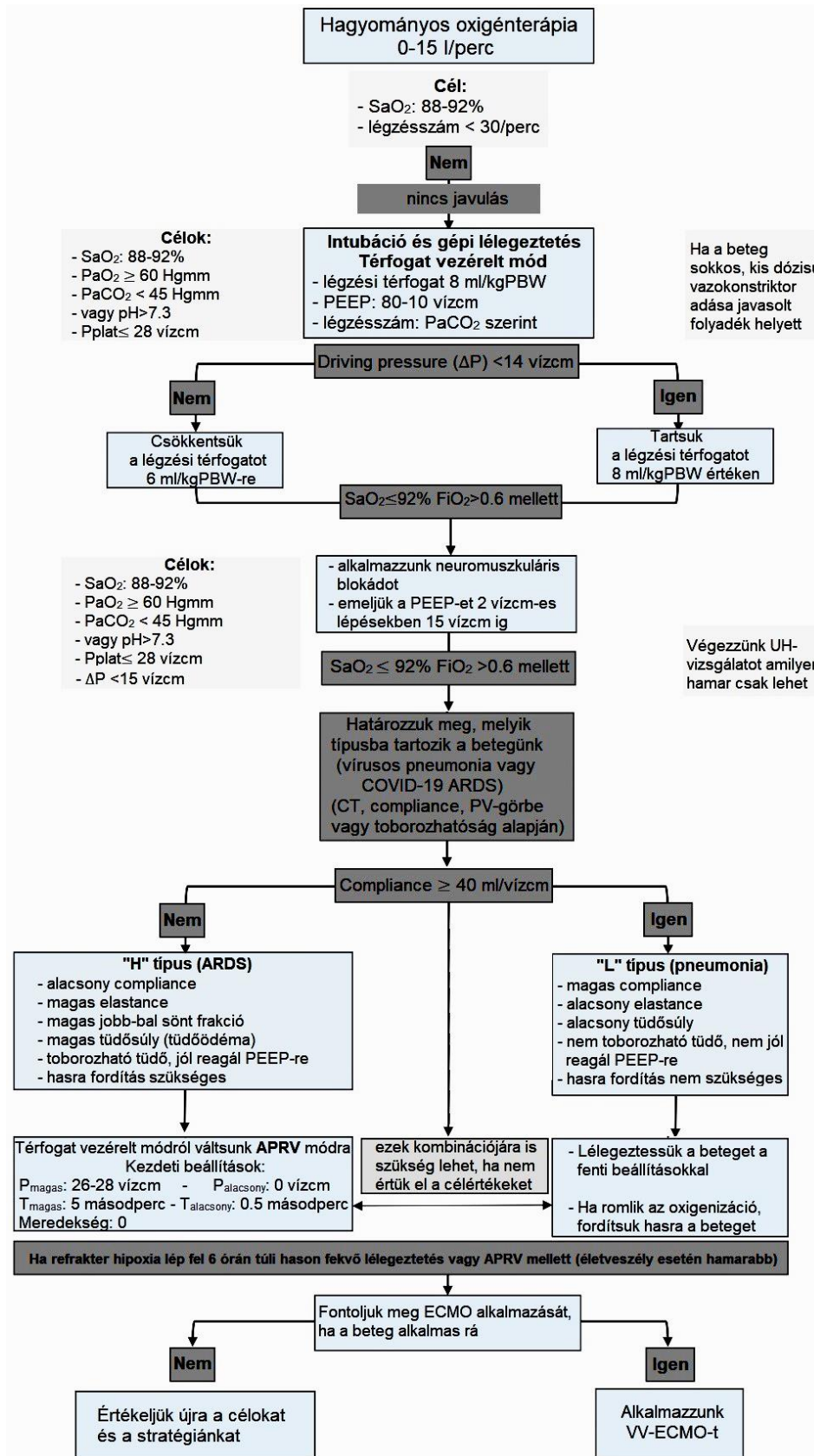
- Fokozott légzési igény
  - Fokozott központi idegrendszeri stimulus
    - hipoxia
    - acidózis

- fájdalom
- félelem
- nyugtalanság
- a tüdő J-recptorainak feszülés (tüdőödéma)
- Fokozott metabolikus igény
  - fokozott CO<sub>2</sub> termelődés
  - láz
  - reszketés
  - agitáltság
  - fertőzés
  - szepszis
- megnövekedett holttér
  - COPD
  - tüdőembolia
- Csökkent compliance
  - csökkent tüdő compliance
    - atelektázia
    - pneumonia
    - fibrózis
    - tüdőödéma
    - ARDS
  - Csökkent mellkasfali compliance
    - obezitás
    - ascites
    - emelkedett hasúri nyomás
    - terhesség
- Fokozott ellenállás
  - Emelkedett légúti ellenállás
    - bronchospazmus
    - nyálkahártya ödéma
    - légúti váladék
  - arteficiális eszközök
    - endotracheális tubus
    - tracheosztómias tubus



- egyéb mechanikus tényezők
  - légzőkör
  - nem megfelelő gázáramlás és/vagy szenzitivitási/triggel beállítások
- nem respiratórikus tényezők
  - kardiális terhelhetőség
  - neuromuszkuláris
  - neuropszichológiai
  - metabolikus
  - tápláltsági állapot
  - anémia
  - életkor

III. Összefoglalás

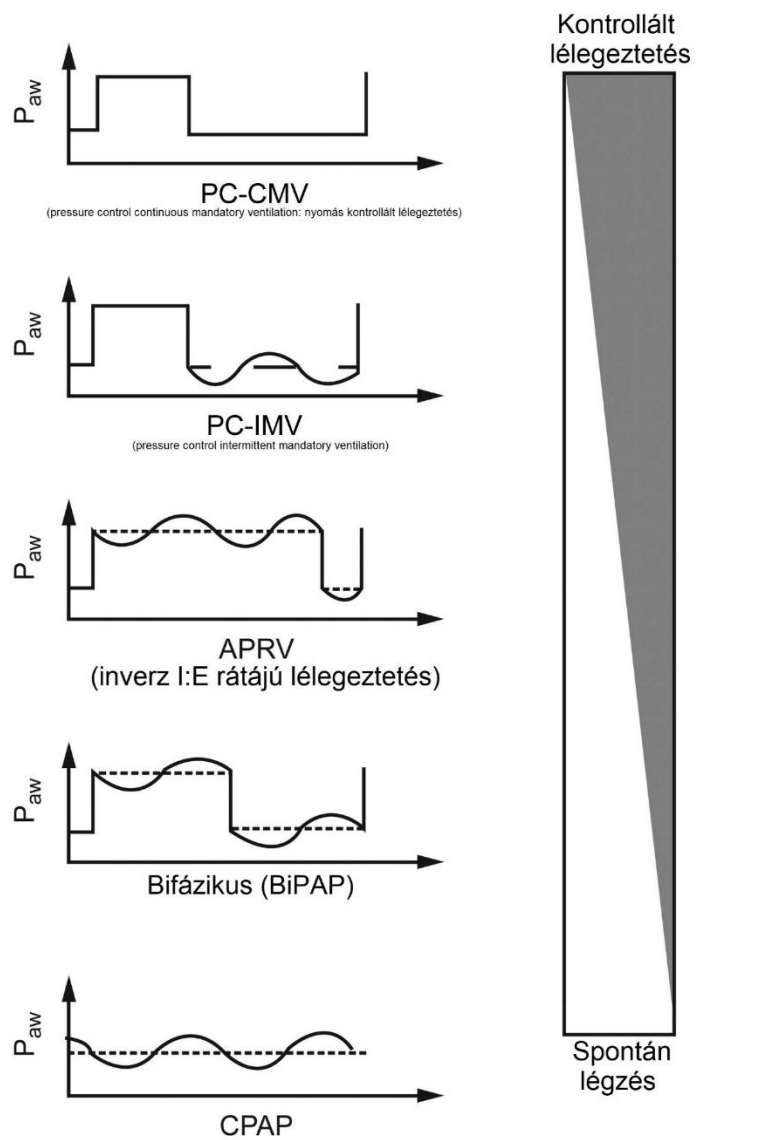


29. ábra: A lélegeztetési stratégia összefoglalása SARS-CoV2 okozta légzési elégtelenségben az ESICM ajánlása alapján

**IV. Amit az airway pressure release lélegeztetésről (APRV) tudni érdemes**

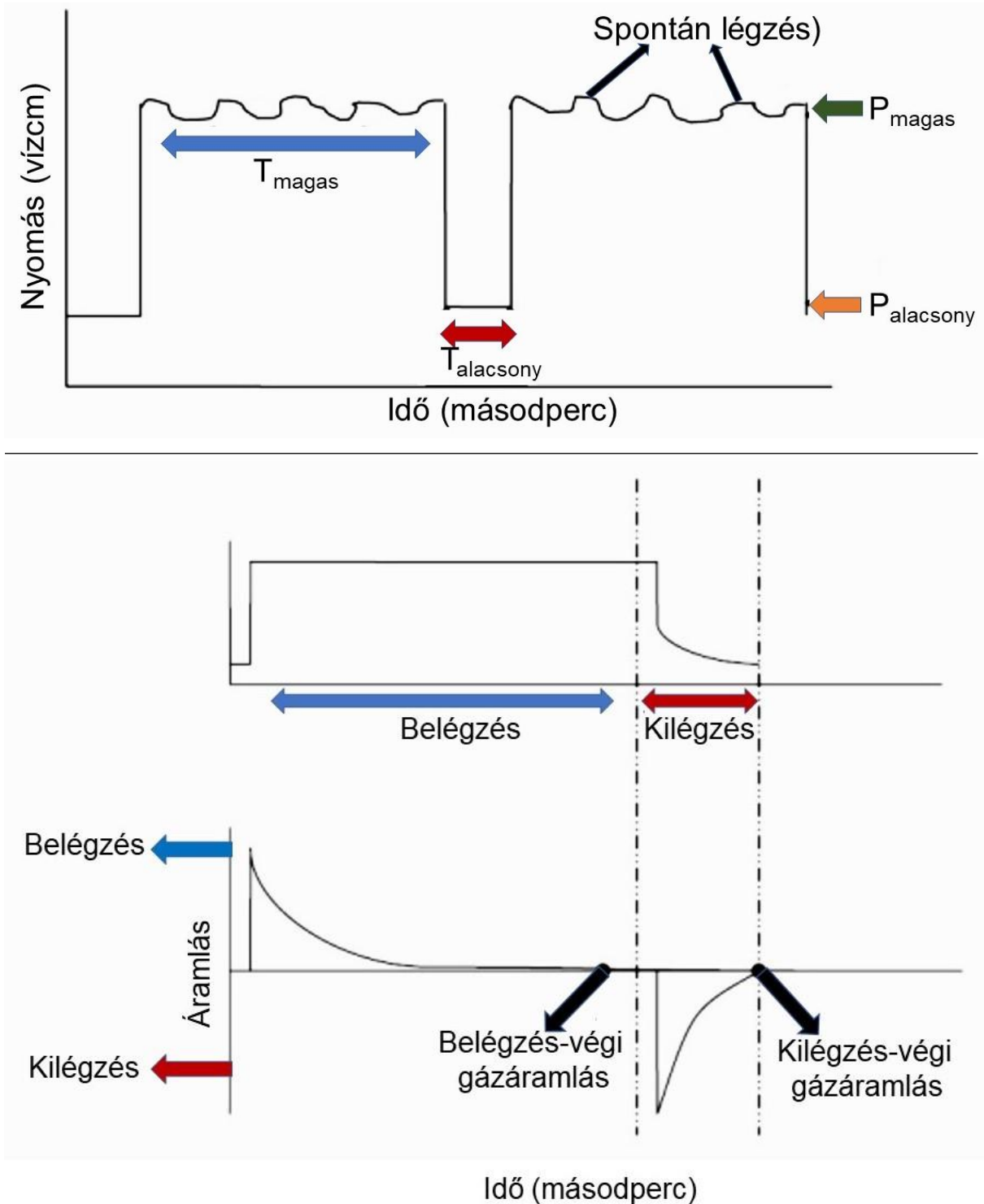
A **29. ábrán** látható, hogy az ARDS-es, 4H típusba sorolt betegeknél a térfogat kontrollált lélegeztetés mellett az APRV lélegeztetés a másik ajánlott lélegeztetési mód. Azonban ez a lélegeztetési mód kevésbé ismert, ezért röviden ismertetnénk annak működési elvét, indikációt, a lélegeztetési beállításokat.

Az APRV egy nyomáskontrollált lélegeztetési mód, mely gyakorlatilag kis megszakításokkal folyamatosan pozitív nyomást biztosít a tüdőben. A spontán légzés támogatott és a viszonylag magas légúti középnyomások miatt a tüdők állandó nyitva tartás is biztosított (**30. ábra**).



**30. ábra:** Nyomás kontrollált lélegeztetési módok a spontán légzés megengedtségének tükrében

Az APRV különbözik minden egyéb konvencionális lélegeztetési módtól mind működésében, mind nomenklatúrájában (31. ábra).

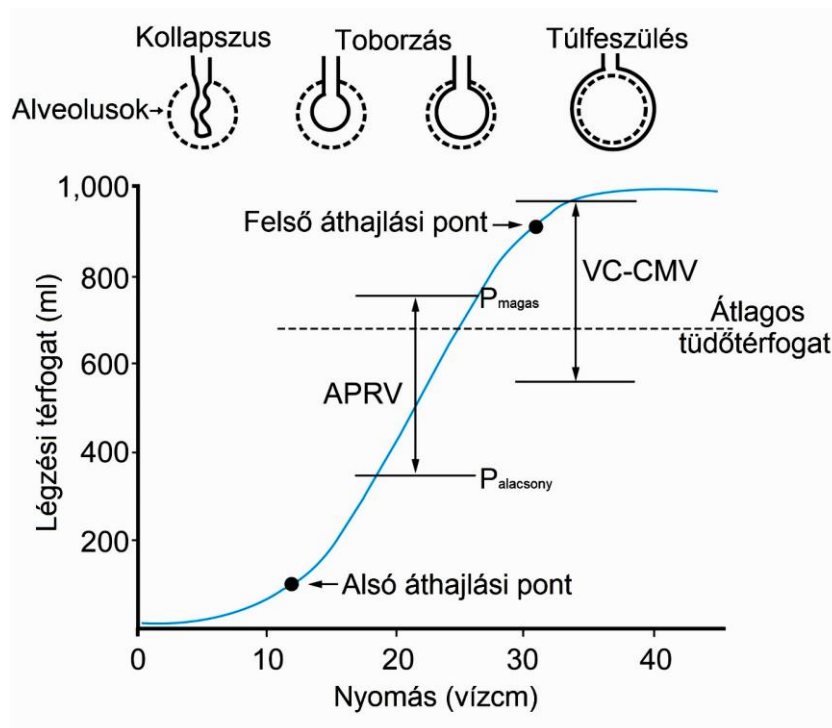


31. ábra: Az APRV működési elve

A  $P_{magas}$  a legmagasabb beállított légútnyomás,  $T_{magas}$  pedig azt az időt jelöli másodpercben, amíg a  $P_{magas}$  tart. A  $P_{magas}$  különbözik a konvencionális

lélegeztetéseknel megszokott P<sub>peak</sub> és P<sub>plat</sub> nyomásoktól. A P<sub>magas</sub> az a nyomás, amelyen a tüdő a leghosszabb időt tölti a légzési ciklus alatt. Ezzel szemben a P<sub>alacsony</sub> az a legkisebb nyomás, mely a légzőrendszerben mérhető T<sub>alacsony</sub> ideig. Bár a P<sub>alacsony</sub>-t általában nullára állítjuk, a T<sub>alacsony</sub> olyan rövidre van titrálva, hogy az intratorakális nyomás sohasem éri el az atmoszférikus nyomást.

Az APRV tipikus példája az invazív lélegeztetés során használt „open-lung” koncepciónak: a folyamatosan fenntartott magas nyomás révén maximalizálja a tüdő toborozhatóságát, ezáltal javítja az oxigenizációt. A rövid és viszonylag ritka alacsony nyomású periódusok (P<sub>alacsony</sub>) elősegítik a CO<sub>2</sub> eliminációját. Ebből a szempontból az APRV ugyanolyan hatékony, mint bármelyik más hagyományos lélegeztetési mód. Viszont a rövid kilégzési periódusok alapvetően különböznek a hagyományos invazív lélegeztetési módoktól (pl. VC-CMV: volume controlled continuous mandatory ventilation: térfogat kontrollált lélegeztetés), ahol a belégzés rövidebb, a kilégzés hosszabb és az alveolusok összeesését a PEEP akadályozza meg. Az APRV tehát egy inverz rátájú nyomásvezérelt lélegeztetés: a belégzés sokkal hosszabb, mint a kilégzés és a nagyon rövid kilégzési idő miatt nem esik össze tüdő (32. ábra).



32. ábra: A hagyományos térfogat vezérelt és az APRV lélegeztetési mód a nyomás-térfogat görbén.

*(Ugyanakkora átlagos tüdőterefogat eléréshez a hagyományos, VC-CMV lélegeztetési módnak magasabb PEEP-re van szüksége az alacsonyabb I:E arány miatt. Így ugyanakkora légzési térfogat magasabb belégzésvégi tüdőterefogatot eredményez, ami növeli a tüdő túlfeszülés következtében létrejövő károsodásának veszélyét.)*

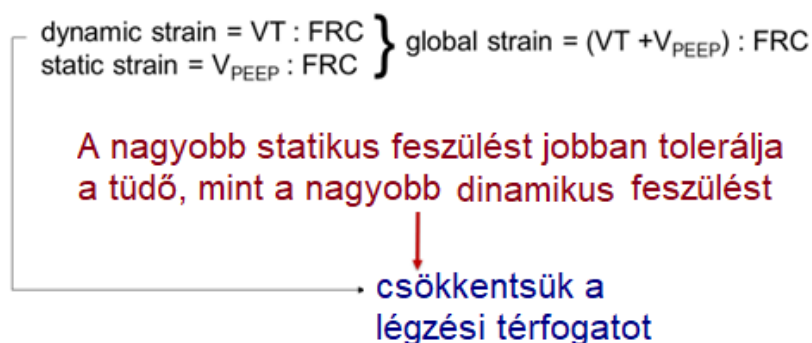
Ahhoz, hogy megértsük, miért fontos, hogy a belégzésvégi térfogat viszonylag alacsony legyen és miért hasznos az APRV ARDS-ben, tisztáznunk kell a feszültség és feszülés fogalmát.

A feszültség (stress) és a feszülés (strain) a gépiparból kölcsönzött fogalmak, amelyeket egyre inkább használnak a tüdődinamika leírására a gépi lélegeztetéssel összefüggésében. A feszültséget úgy határozzuk meg, hogy a gépi lélegeztetés során a tüdőre kifejtett erő (amely magában foglalja a nyomást és a térfogat változást). A feszülés a tüdő deformációja, amelyet a belégzésvégi tüdőterefogat és a kilégzésvégi tüdőterefogat hányadosaként írunk le.

A feszültség és a feszülés mértékét jelentősen befolyásolja a kezdő tüdő térfogata. A feszültség és a feszülés is jelentősen kisebb egy homogén és teljes mértékben toborzott tüdő lélegeztetésekor, összehasonlítva a minimálisan toborzott, összeesett, atelektáziás tüdő lélegeztetésével, még akkor is, ha a légzési térfogat azonos. Az ideális lélegeztetési módszer az, amely kinyitja az összes rendelkezésre álló alveolust, felfújja a tüdőt a megfelelőségi görbe optimális pontjára, és fenntartja a megfelelő kilégzésvégi térfogatot. Ezek a tényezők mind minimalizálják a dinamikus terhelést **(33. ábra)**.

Stress (feszültség): egységnyi felületre jutó erő

Strain (feszülés): hossz-változás az eredeti hosszhoz képest



**33. ábra:** A feszültség, dinamikus és statikus feszülés fogalmai

Látható tehát, hogy károsodott tüdejű betegek hagyományos gépi lélegeztetésénél a feszülés minimalizálásának érdekében csökkenteni kell a légzési térfogatot. Emiatt azonban atelektázias területek alakulhatnak ki, melyet a PEEP emelésével kompenzálunk. Gyakran azonban nehéz meghatározni az optimális PEEP értékét. APRV használata esetén a hosszabb ideig tartó megnövekedett légúti nyomás maximalizálja az alveolus toborzást azáltal, hogy hosszabb időt biztosít a homogén gázeloszlás elérésére az eltérő tágulékonyaságú tüdőterületek között. A szokatlanul hosszú ideig alkalmazott magasabb nyomás növeli a végkilégzési tüdőterefogatot, és így csökkenti a dinamikus feszülést (**32. ábra**).

A hagyományos IPPV-vel ellentétben az alveolusok összeesését a  $T_{alacsony}$  időtartamának titrálásával érjük el, ezáltal megváltoztatjuk a kilégzési áramlás jellemzőit, de az áramlási tulajdonságokat végső soron az egyes betegek tüdőmechanikája határozza meg.

Az APRV alatt a beteget arra ösztönzik, hogy spontán módon lélegezzen a teljes légzési ciklus alatt. Ez megkönnyíti a gázcserét, maximalizálja a tüdő folyamatos toborzását, elősegíti a szív vénás visszatelődését és megakadályozza a légző izmok elsorvadását. Passzív rendszerben (kontrollált) először non-dependens tüdőterületek tágulnak ki, majd a dependnes területek. Ez a non-dependens terület túlfeszülését okozhatja a szükségtelenül nagy nyomás miatt. Ezzel szemben az aktív rendszer spontán légzése először a dependens alveolusokat toborozza a pleurális nyomás változásán keresztül. A  $T_{alacsony}$  időtartamának a kilégzési áramlási jellemzői alapján



történő meghatározása és a spontán légzés elősegítése alapvetően megkülönbözteti az APRV-t az extrém inverz I:E arányú lélegeztetéstől.

Számtalan vizsgálatot végeztek olyan technikák azonosítására, amelyek csökkenthetik a lélegeztető gép által okozott tüdőkárosodást (VILI), és a volutrauma, barotrauma, atelektrauma, biotrauma káros hatásai is jól ismertek. Az APRV tartósan magas légúti nyomása elősegíti az alveolus toborzást, javítja a tüdő homogenitását és növeli a funkcionális reziduális kapacitását, miközben fenntartja a spontán légzés előnyeit. Az APRV során az alveolusok folyamatosabban nyitva maradnak. Ez elméletileg csökkenti az atelektáziás, de toborozható alveolusok ciklikus nyitását és záródását, ezáltal minimalizálva a tüdő nyíróerők okozta károsodását (**1. táblázat**).

<b>Indikációk</b>	<b>Kontraindikációk</b> (egyik sem abszolút)
Toborozható tüdejű betegek	Súlyos kardiovaszkuláris instabilitás (főképpen kezeletlen hipovolémia miatt)
Diffúz tüdőfolyamatok (pl. ARDS és többgócú pneumonia)	Friss tüdőrezekció varattal vagy anasztomózissal
Ha a hasra fordított lélegeztetés kontraindikált vagy nem ragáltak hasra fordításra	Súlyos bronchospasmus Pulmonális hipertónia jobb kamrai dekompenzációval (APRV ebben az esetben szoros TEE monitorozás mellett végezhető)
Ha a későbbi légzésromlás, ARDS rizikója (mellkasi trauma, aspiráció, pancreatitis, légúti égés)	Bronchopleurális fisztula
Szeptikus vagy többszervi elégtelenségben szenvedő lélegeztetett beteg	Kezeletlen pneumotorax
Obez beteg	Restriktív tüdőbetegség
Ha az alacsony légzési térfogat lélegeztetés hatástalan	

**1. táblázat:** Az APRV lélegeztetés indikációi

*Lélegeztetési beállítások APRV módban*

A lélegeztető gép gyártók eltérnek az alkalmazott nomenklatúrában (**2. táblázat**). Némelyek a lélegeztetési módban is eltérőek. Vannak olyan APRV üzemmódok, amelyek nyomástámogatást is adnak. Ezt a funkciót azonban ki kell kapcsolni, mivel ez folyamatosan és automatikusan állítja a  $T_{alacsony}$  időtartamát, ami potenciálisan atelektáziához vezethet. Ezen felül a spontán lélegzés nyomástámogatása a tüdő felfújásakor potenciálisan barotraumát okozhat a maximálisan toborzott tüdőegységek túlfújása révén. Tapasztalatok szerint azonban az automatikus tubuskompenzáció (ATC) hasznos, érdemes használni, ha rendelkezésre áll.

Lélegeztetési mód neve	Lélegeztetőgép/Gyártó
APRV	Draeger Evita Draeger SAVina Draeger V sorozat Hamilton G5
Bi-vent	Marquet Servo-i
BiLevel	Engström Carestation Puritan Bennett 840 Covidien Puritan Bennett 980
APRV/Biphasic	Viasys Avea
PC-APRV	GE Healthcare
Duo-Pap	Hamilton C-1

**2. táblázat:** A különböző lélegeztetőgép gyártók által alkalmazott nomenklatúrák

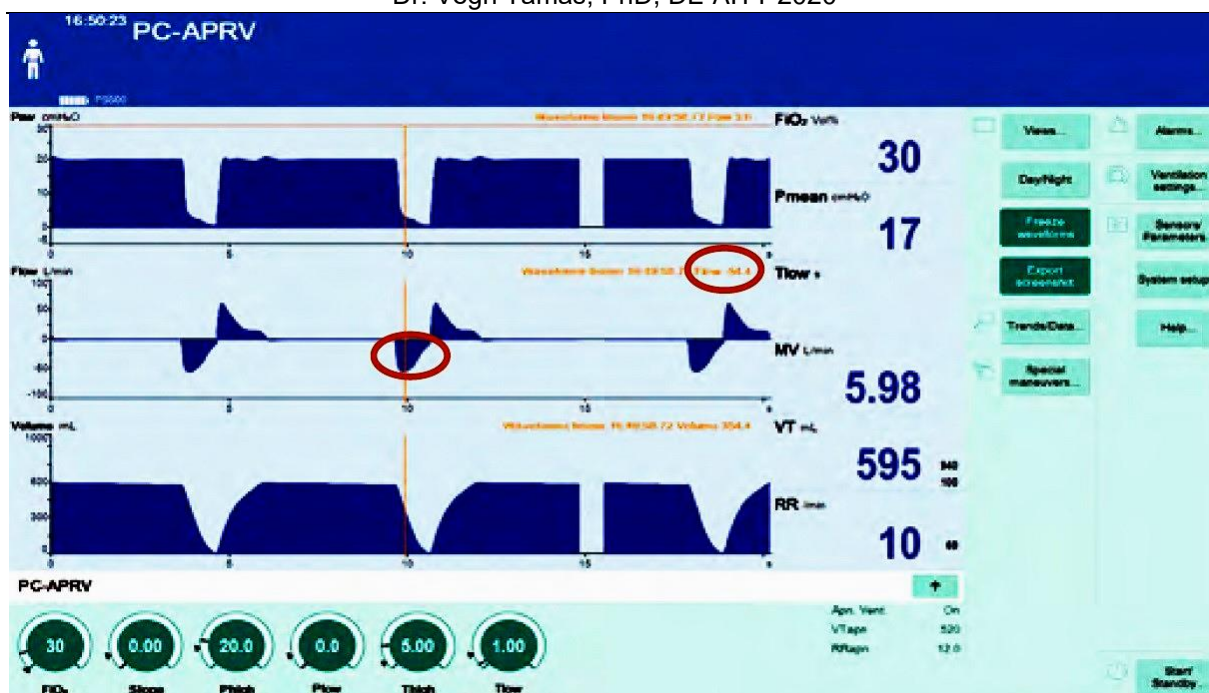
Az APRV kezdeti lélegeztetési beállításai betegenként változnak. A hagyományos gépi lélegeztetés megkezdéséhez hasonlóan a beállítások a beteg állapotától, a klinikus preferenciáitól és tapasztalataitól is függenek.

A betegek eltérő és változó időállandókkal rendelkeznek, és az APRV-beállításokat minden egyes betegnél individualizálni kell.

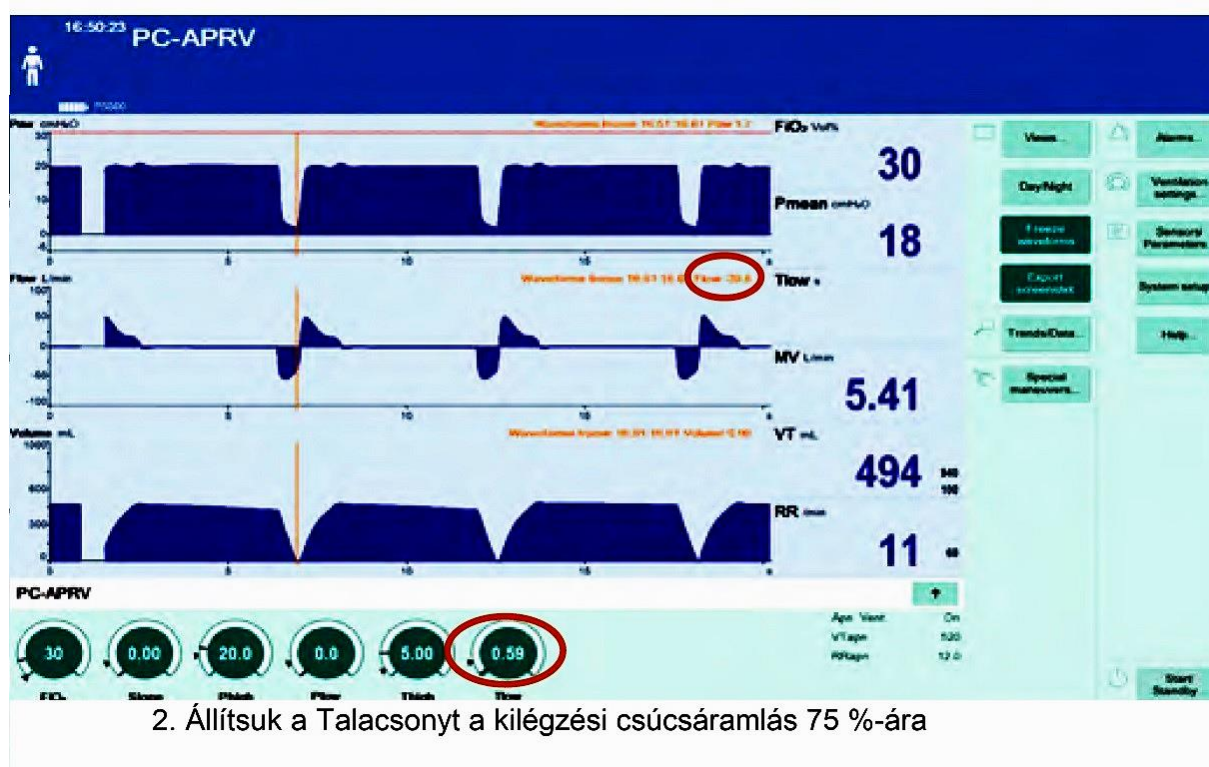
Annak érdekében, hogy ez a mód hatékonyan működjön, elengedhetetlen a  $T_{alacsony}$  szint beállítása úgy, hogy a kilégzési áramlás a csúcáramlás 75% -ánál befejeződjön (**34. ábra**).

## A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020



1. Mervétsük ki a képernyőt és mérjük meg a kilégzési csúcsáramlást



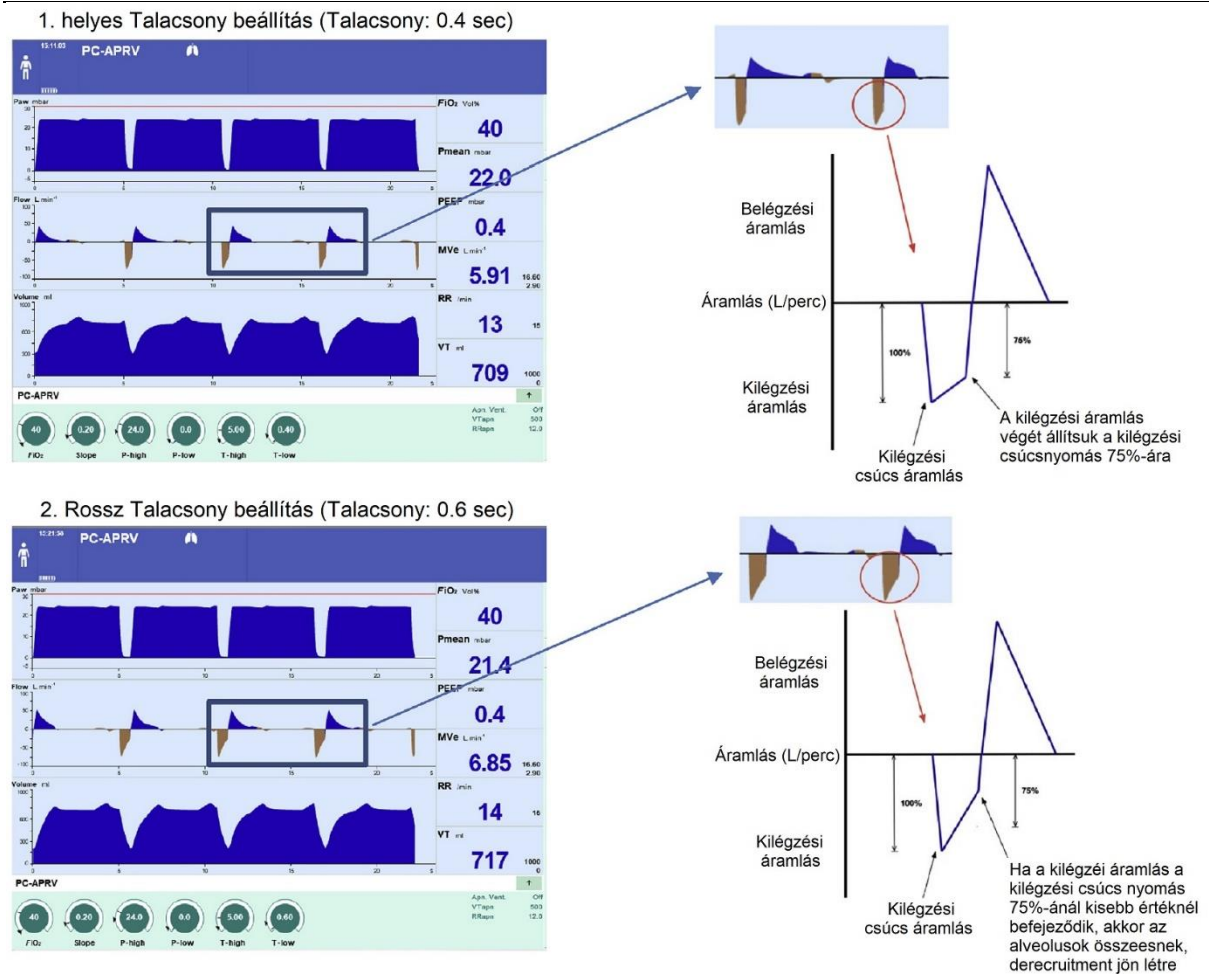
2. Állítsuk a Talacsony a kilégzési csúcsáramlás 75 %-ára

**34. ábra:** A  $T_{alacsony}$  beállításának módszere a kilégzési csúcsáramlás 75%-ára

A megfelelő  $T_{alacsony}$  érték fenntartása minden betegnél fenntartja a megfelelő kilégzésvégi térfogatot, a nem megfelelő beállítás viszont atelektáziához vezethet (35. ábra).

# A SARS-CoV2 vírus okozta légzési elégtelenség pathomechanizmusa és lélegeztetési stratégiái

Dr. Végh Tamás, PhD, DE AITT 2020



**35. ábra:** A nem megfelelő  $T_{alacsony}$  beállítás atelektázia kialakulásához vezethet

Mint említettük, a rövid  $T_{alacsony}$  idő biztosítja, hogy a tüdő soha ne essen össze teljesen. Ez értelemszerűen auto-PEEP-t generál, és ezért annak ellenére, hogy a  $P_{alacsony}$ -ra 0 vízcm-t állítanak be, az intratorakális nyomás soha nem lesz egyenlő a légköri nyomással. Megjegyzendő, hogy a közelmúltban volt olyan javaslat, hogy  $P_{alacsony}$  értékének 5 vízcm-re történő beállítása csökkenti a driving pressure-t ( $P_{plat}$ -PEEP), ami minimalizálhatja az atelektázia és atelektrauma kialakulását, ám ez nem vált általánosan elfogadottá.

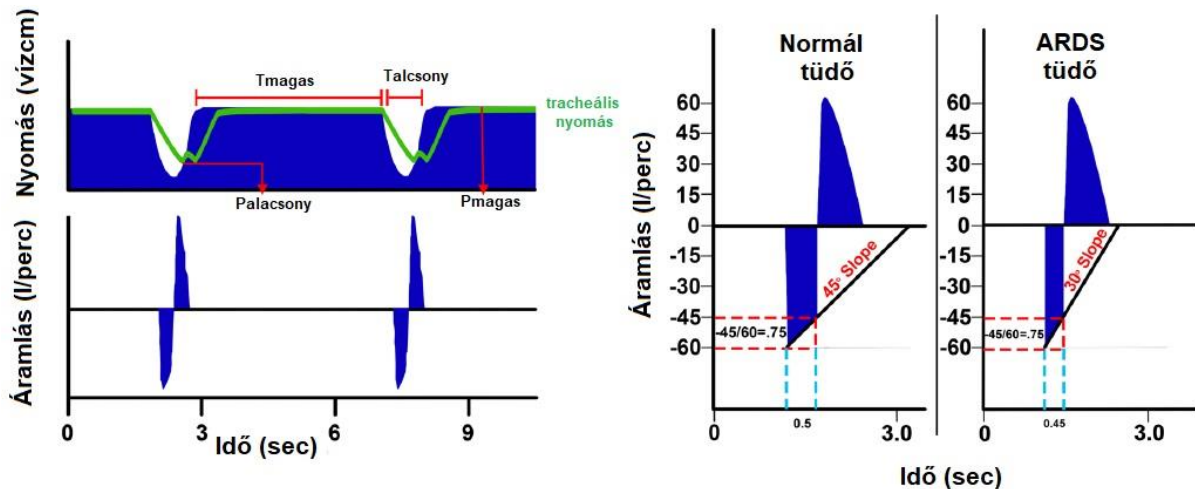
Ha a  $T_{alacsony}$  kellően rövid, akkor a kilégzési végi nyomás ( $P_{alacsony}$ ) soha nem éri el a 0 vízcm-t (**36. ábra**) Az alveoláris stabilitást a kilégzés időtartamának az áramlás görbéhez való adaptív beállítása biztosítja.

A 36. ábrán az alveolusok kollapszusának sebessége normál tüdő ( $45^\circ$  meredekség) és ARDS esetén ( $30^\circ$  meredekség) látható.

Az ARDS gyorsabb alveoláris kollapszust okoz a csökkent tüdő compliance miatt. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy ha a kilégzésvégi áramlás (EEF: 45 L/perc) és a

maximális kilégzési áramlás (PEF: 60 L/perc) aránya 0.75, akkor a kapott  $T_{alacsony}$  (0,5 s) elegendő ahhoz, hogy stabilizálja az alveolusokat. Az ARDS-es tüdő gyorsabban kollabál, így a 75%-os EEF/PEF-arány által biztosított 0.45 s kilégzési idő elegendő az alveolusok stabilizálásához (**36. ábra**).

Tehát ez a kilégzési időtartam beállításának módszere alkalmazkodik a tüdő patofiziológiájának változásaihoz és személyre szabja a gépi lélegeztetést minden egyes beteg számára.



**36. ábra:** A kilégzési idő adaptív beállítása a tüdő patofiziológiájának megfelelően

A fenti beállítások mellett APRV lélegeztetés során a légzési térfogat meghaladhatja a 6 ml/kgPBW értéket. Ráadásul az eddigi tanulmányok alapján a légzési térfogat ml/kgPBW értékenkénti titrálása gyakorlatilag megoldhatatlan feladat spontán légzés és APRV mellett.

A gépi lélegeztetés során a permisszív hiperkapnia egy olyan stratégia, amelyet széles körben alkalmaztak a tüdőprotektív lélegeztetés előnyeinek megkönnyítésére. Az egyes betegek által tolerált hiperkapnia és respirációs acidózis mértéke eltérő lehet, és bár javasolják a pH 7.25 értékét, sok beteg tolerálja a pH további csökkenését is, akár 7.2-re. Ezzel szemben más betegcsoportok nem tolerálják még a mérsékelt fokú hiperkapniát sem, különösen az idegsebészeti-neurológiai ellátásban, iszkémiás szívbetegségben, pangásos szívelégtelenségben, aritmiákban, pulmonális hipertóniában, jobbszívfél elégtelenségben és a szignifikáns hipovolémiában szenvedőknél.

## Gyakorlati útmutató

### **A. Kezdeti beállítások:**

1. Állítsuk a  $FIO_2$ -t 100%-ra (ez általában gyorsan csökkenthető)
2. Állítsa a  $P_{magas}$  értéket az aktuális plateau nyomásra. A valóságban ez általában  $\leq 30$  vízcm, de magasabb nyomásra is szükség lehet kórosan elhízott betegeknél.
3. Állítsuk a  $P_{alacsony}$  értéket 0 vízcm-re.
4. Állítsuk a  $T_{magas}$  értéket 5 s-ra (más értékek is használhatók [tartomány: 3-8 s], de ezzel az értékkel kezdjük, mert ezt könnyebb megjegyezni).
5. Állítsuk a  $T_{alacsony}$  értékét kezdetben 0.5 s-ra (tartomány: 0.3-0.8 s).
6. Ellenőrizzük, hogy a  $T_{alacsony}$  elég rövid-e ahhoz, hogy az kilégzési áramlást a csúcsáramlás 75%-ánál befejezze. Ezt úgy végezzük, hogy megvizsgáljuk az áramlás / idő grafikus megjelenítését a lélegeztető gépen a 34-35. ábra szerint. Ha a kilégzési áramlás a csúcsáramlás 75% -ánál kisebb, akkor csökkentse a  $T_{alacsony}$  értéket 0.1 s-es lépésekkel, amíg az áramlás 75%-on nem ér véget. Egy olyan áramlási minta esetén, amely azt jelzi, hogy a kilégzési áramlás túl korán fejeződik be, meg kell hosszabbítani a  $T_{alacsony}$  értéket 0.1 s-os lépésekben.
7. Állítsuk le a neuromuszkuláris blokkolókat és fokozatosan csökkentse a szedatívumokat a spontán légzés ösztönzése érdekében. A rövid hatású szedatív gyógyszerek használata megkönnyíti a titrálást.
8. A hiperkapnia - ha nincs kontraindikáció - 7.2 pH-ig megengedhető

### **B. Egyéb beállítások**

#### 1. *Hiperoxémia:*

- a. Először a  $FiO_2$ -t csökkentjük
- b. Ha a  $FiO_2$  40-50% körül van, kezdjük csökkenteni a  $P_{magas}$ -t

#### 2. *Hipoxémia:*

- a. Emeljük a  $P_{magas}$ -t 2 vízcm-enként
- b. emeljük a  $T_{magas}$ -t 0.5-1 s-onként
- c. Ha a  $T_{magas} > 10s$ , fontoljuk meg a  $T_{alacsony}$  0.2 s-onkénti történő csökkentését
- d. Emeljük a  $FiO_2$ -t
- e. A recruitment hatékonyságát javító beavatkozások:

- i. csökkentsük a  $T_{alacsony}$ -t 0.05-0.1 másodperccel, ha a kilégzési áramlási a csúcsi kilégzési áramlási <75%-a vagy a légzési térfogat >8 ml/kg.
- ii. emeljük a  $P_{magas}$ -t 1-2 vízcm-rel, ha <30 vízcmcm (vagy <35 cm morbid obezításban)
- iii. emeljük a  $T_{magas}$ -t 0.5-1 másodperccel
- iv. végső megoldásként: emeljük a  $P_{alacsony}$ -t 1-2 vízcm-rel

### 3. Hiperkapnia:

- a. a hiperkapnia 7.25 pH-ig tolerálható, amennyiben nem állnak fenn az acidózis káros hatásai
- b. Ellenőrizzük a beteg spontán légzését és csökkentsük a szedációt
- c. Ellenőrizzük, hogy a tubuskompenzáció (ATC) jól van-e beállítva a tubus méretének megfelelően
- d. Csökkentsük a  $T_{magas}$  értékét 0.2 s lépésekben 3 s-ig

*(a  $T_{magas}$  manipuláció kétélű kard:*

*ii. a  $T_{magas}$  emelése javíthatja a recruitmentet, így javítva a  $CO_2$  eliminációt amennyiben a beteg derecruitált (atelektáziás)*

*iii. a  $T_{magas}$  csökkentése növeli a release frekvenciát, ezáltal nő a percventilláció*

*iv. éppen ezért a beavatkozás előtt ( $T_{magas}$  emelés vagy csökkentés) a beteg recruitáltságának felmérése pontos megítélése szükséges lehet)*

- a. ellenőrizzük, hogy a HME filter, légzőkör tiszta-e
- b. Fontoljuk meg a  $P_{magas}$  emelését recruitment maximalizálása és a holttér minimalizálása céljából

### 4. Hipokapnia (feltételezve, hogy a perctérfogat normális):

- c. Emeljük a  $T_{magas}$  értékét 0.2 s-onként
- d. Ha az oxigenizáció jó vagy akár magas is, csökkentsük a  $P_{magas}$ -t

### 5. Hipotenzio:

- e. Adjunk bólusban 250-500 ml kristalloidot
- f. Indítsunk vazopresszort
- g. Végezzünk szívultrahangot a töltöttség és a kamrai funkciók megítélése céljából

### 6. Kilégzési áramlás decelerációs szöge:

- a. az egészséges tüdőben a tökéletes szög kb. 45 fok



- b. alacsony szög (meredek áramlású görbe) derecruitmentet vagy restrikiót jelenthez (pl. ARDS, abdominális kompartment szindróma)
- c. nagy szög (lapos áramlású görbe) túlfújódásra vagy obstrukcióra utalhat (pl. bronhospazmus vagy szekrétum a nagy légutakban)
- d. változások a szögben értékesebbek, mint az abszolút számértékek. Például a hirtelen növekedés akut légúti elzáródást jelezhet.

### **C. Leszoktatás**

1. Csökkentsük a  $FiO_2$ -t
2. Ha a  $FiO_2$  40-50% körül van, kezdjük csökkenteni a  $P_{magas}$ -t
3. Csökkentsük a  $P_{magas}$ -t 2 vízcm-rel 2-6 óránként, amíg a  $FiO_2$  40-50% elegendő az oxigenizáció biztosításához. Ha ez hipoxémiához vezet, emeljük vissza a  $P_{magas}$ -t 4 vízcm-rel és lassítsunk a leszoktatáson.
4. Ha a  $P_{magas}$  20 vízcm, emeljük a  $T_{magas}$  értékét 1-2 s-mal minden egyes esetben, ha a  $P_{magas}$ -t csökkentettük. Addig folytassuk, míg a beteget CPAP<10 vízcm érték alá nem csökken és a beteget extubáljuk
5. Alternatív megoldás lehet az, ha a  $P_{magas}$  12-15 vízcm közötti értéke mellett átváltunk hagyományos nyomás támogatás módszerre (PS), a PEEP értékét a  $P_{magas}$  értékére állítjuk alacsony (pl. 5 vízcm) nyomástámogatás mellett és a PS módnak megfelelő algoritmus szerint szoktatjuk le a beteget (**28. ábra**).

### **V. Irodalomjegyzék**

1. Abdelghafar M et al. JDetermination of Optimal PEEP by Carbon Dioxide Production (VCO<sub>2</sub>) in ARDS Patients n Anesth Clin Res 2019;10:2
2. 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.
3. Algaba Á, Nin N. Alveolar recruitment maneuvers in respiratory distress syndrome Med Intensiva. 2013;37(5):355-62.
4. Armstrong BW Jr, MacIntyre NR. Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med 1995; 23:279.

5. Ashworth L, Norisue Y, Koster M, Anderson J, Takada J, Ebisu H. Clinical management of pressure control ventilation: An algorithmic method of patient ventilatory management to address "forgotten but important variables". *J Crit Care*. 2018 Feb;43:169-182.
6. Bein T, Grasso S, Moerer O et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):699-711.
7. Blackwood B, Alderdice F, Burns K et al. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7237.
8. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29(5):1033-56.
9. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998.158:1831–1838
10. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327.
11. Brown SM, Duggal A, Hou PC, et al. Nonlinear Imputation of PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> From SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> Among Mechanically Ventilated Patients in the ICU: A Prospective, Observational Study. *Crit Care Med* 2017; 45:1317.
12. Cadi P, Guenoun T, Journois D, Chevallier JM, Diehl JL, Safran D. Pressure-controlled ventilation improves oxygenation during laparoscopic obesity surgery compared with volume-controlled ventilation. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):709-16.
13. Chen L, Brochard L. Lung volume assessment in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):259-64.
14. Chen L, Chen GQ, Shore K et al. Implementing a bedside assessment of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):84.
15. Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know? *Respir Care*. 2012;57(2):282–92.

16. Daoud EG. Airway pressure release ventilation. *Ann Thorac Med.* 2007;2(4):176-9.
17. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med.* 201;37(10):1595-604.
18. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510–1514.
19. Eisner MD, Thompson BT, Hudson LD, Luce JM, Matthay MA, ARDSNet NIH / NHLBI. Low tidal volume ventilation reduces mortality independent of the clinical risk factor for ALI/ARDS. *ATS.* 2000.
20. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Steinberg KP, Ancukiewicz M, Bernard GR. Age is an independent predictor of outcomes in ARDS. *ATS.* 2000.
21. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253-1263.
22. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38:1573.
23. Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond Low Tidal Volume Ventilation: Treatment Adjuncts for Severe Respiratory Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2018;46(11):1820-1831.
24. Fredericks AS, Bunker MP, Gliga LA, et al. Airway Pressure Release Ventilation: A Review of the Evidence, Theoretical Benefits, and Alternative Titration Strategies. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2020;14:1179548420903297
25. Fuller BM, Mohr NM, Miller CN, et al. Mechanical Ventilation and ARDS in the ED: A Multicenter, Observational, Prospective, Cross-sectional Study. *Chest* 2015; 148:365.
26. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Apr 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

27. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care. 2020 Apr 16;24(1):154.
28. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. m J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 30. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
29. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1807.
30. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ et al. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement\_4):S304-S311.
31. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(1):70-6.
32. Gottlieb JE, Park PK, Girod A, Ancukiewicz M, Hayden D, Schoenfeld DA. Comparison of neuromuscular blocker and sedative use among patients with ARDS treated with lows versus high tidal volume. ATS. 2000.
33. Haas CF. Lung protective mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Respir Care Clin N Am. 2003 Sep;9(3):363-96.
34. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 Jun;203(2):631-7.
35. Henderson WR, Chen L, Amato MBP, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(7):822-833.
36. [https://academy.esicm.org/blocks/activityvisualization/layout\\_browseall.php?tab=covid](https://academy.esicm.org/blocks/activityvisualization/layout_browseall.php?tab=covid)
37. [https://www.draeger.com/en\\_sea/Hospital/Newsletters-Treating-Ards-With-Airway-Pressure-Release-Ventilation](https://www.draeger.com/en_sea/Hospital/Newsletters-Treating-Ards-With-Airway-Pressure-Release-Ventilation)
38. <https://www.esicm.org/blog/?cat=81> és <https://www.esicm.org/blog/?cat=83>
39. <https://www.onepagericu.com/>

40. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury: More Than Just Diffuse Alveolar Damage. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:916.
41. Jain SV, Kollisch-Singule M, Sadowitz B et al. The 30-year evolution of airway pressure release ventilation (APRV). *Intensive Care Med Exp.* 2016;4(1):11.
42. Kallet RH, Katz JA. Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am.* 2003;9(3):297-319.
43. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:256.
44. Kavanagh BP. Targets in Mechanical Ventilation for ARDS In: Slutsky A.S., Brochard L. (eds) *Mechanical Ventilation. Update in Intensive Care Medicine.* Springer, Berlin, Heidelberg
45. Laffey JG, Kavanagh BP. Fifty Years of Research in ARDS. Insight into Acute Respiratory Distress Syndrome. From Models to Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):18-28.
46. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2665-71.
47. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020 Apr 4:e105114. doi: 10.15252/embj.20105114.
48. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. *Chest* 1991; 100:494.
49. Marcy TW. Inverse ratio ventilation. In: *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*, Tobin MJ (Ed), McGraw-Hill Inc, New York 1994. p.319.
50. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020 Apr 24. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
51. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(7):767-774.
52. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2.

53. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 14;5(1):18.
54. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147-63.
55. 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.
56. Meng L, Qiu H, Wan L et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020 Mar 26. doi: 10.1097/ALN.0000000000003296.
57. Mercat A, Titiriga M, Anguel N, et al. Inverse ratio ventilation (I/E = 2/1) in acute respiratory distress syndrome: a six-hour controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1637.
58. Mireles-Cabodevila E, Kacmarek RM. Should Airway Pressure Release Ventilation Be the Primary Mode in ARDS? *Respir Care*. 2016;61(6):761-73.
59. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e2124.
60. Needham DM, Yang T, Dinglas VD, et al. Timing of low tidal volume ventilation and intensive care unit mortality in acute respiratory distress syndrome. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:177.
61. Nieman GF, Andrews P, Satalin J et al. Acute lung injury: how to stabilize a broken lung. *Crit Care*. 2018 ;22(1):136.
62. Ouellette DR, Patel S, Girard TD, Morris PE et al. Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults: An Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Inspiratory Pressure Augmentation During Spontaneous Breathing Trials, Protocols Minimizing Sedation, and Noninvasive Ventilation Immediately After Extubation. *Chest*. 2017;151(1):166-180.
63. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69.
64. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD003844.

65. Phua J, Weng L, Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 6. pii: S2213-2600(20)30161-2.
66. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566.
67. Radermacher P, Maggiore SM, Mercat A. Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(8):964-984.
68. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132:410.
69. Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):132-40.
70. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1429-1438.
71. Sahetya SK, Mancebo J, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Vt Selection in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(12):1519-1525.
72. Sklar MC, Patel BK, Beitler JR, Piraino T, Goligher EC. Optimal Ventilator Strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):81-93.
73. Suzumura EA, Amato MBP, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):908-911.
74. Swindin J, Sampson C, Howatson A. Airway pressure release ventilation *BJA Education*, 2020;20(3): 80e88
75. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; May 21, 2012:Epub ahead of print.
76. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1904-1905.
77. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990; 11:593.



78. van der Zee P, Gommers D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS. Crit Care. 2019;23(1):73.
79. ventilation. Crit Care Med 2009; 37:2740.
80. Walsh TS, Dodds S, McArdle F. Evaluation of simple criteria to predict successful weaning from mechanical ventilation in intensive care patients. Br J Anaesth. 2004 Jun;92(6):793-9.
81. Wawrzeniak IC, Regina Rios Vieira S, Almeida Victorino J. Weaning from Mechanical Ventilation in ARDS: Aspects to Think about for Better Understanding, Evaluation, and Management. Biomed Res Int. 2018 Oct 9;2018:5423639.
82. when plateau pressures are not high. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1241.
83. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020
84. Worcester S Is Protocol-Driven COVID-19 Ventilation Doing More Harm Than Good? <https://www.medscape.com/viewarticle/928236>
85. Wright BJ. Lung-protective ventilation strategies and adjunctive treatments for the emergency medicine patient with acute respiratory failure. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(4):871-87.
86. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty Years of Research in ARDS. Spontaneous Breathing during Mechanical Ventilation. Risks, Mechanisms, and Management. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(8):985-992.
87. Zhang H, Zhou P, Wei Y et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. Ann Intern Med. 2020 Mar 12. doi: 10.7326/M20-0533.